

**REALISATION ET DEVELOPPEMENT THEORIQUE
D'UN MODELE DE FORME MEDICAMENTEUSE
A LIBERATION CONTROLEE PAR DIFFUSION
A TRAVERS DES FILMS METHACRYLIQUES**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, 
mention sciences pharmaceutiques

par

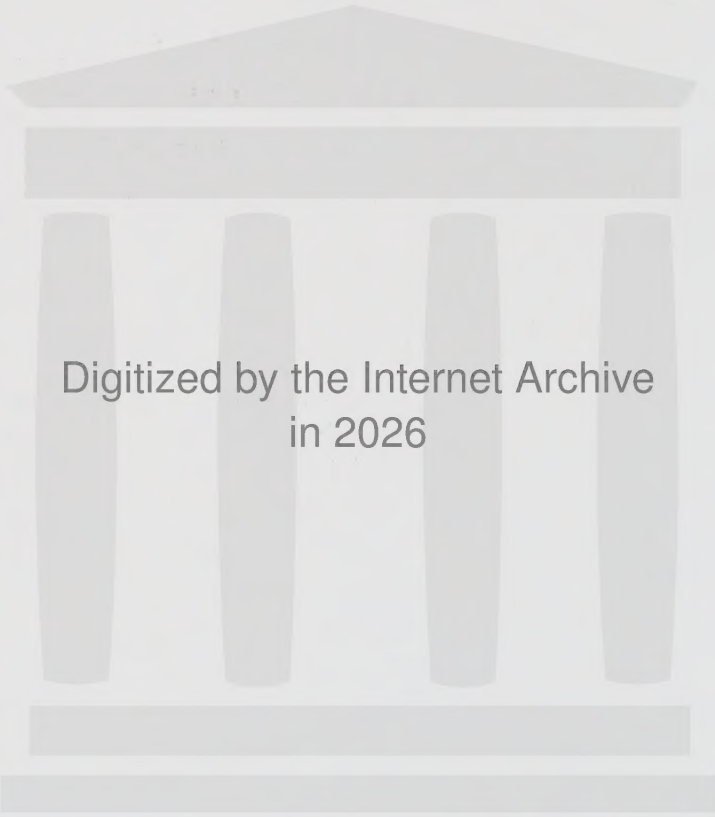
GURNY Robert


de

Zürich

Thèse No 1754

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**REALISATION ET DEVELOPPEMENT THEORIQUE
D'UN MODELE DE FORME MEDICAMENTEUSE
A LIBERATION CONTROLEE PAR DIFFUSION
A TRAVERS DES FILMS METHACRYLIQUES**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences,
mention sciences pharmaceutiques

par

GURNY Robert

de

Zürich

Thèse No 1754

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. Buri, professeur ordinaire et directeur de thèse, J. Tronchet, professeur ordinaire (Section de pharmacie, Genève) et H. Sucker, professeur (Sandoz S.A., Bâle), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 juillet 1976

Le doyen :
Jean Muller

Thèse No 1754



Que le professeur P. Buri trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance pour l'intérêt et la disponibilité qu'il a bien voulu me témoigner au cours de ce travail entrepris sous sa direction.

J'exprime mes remerciements au professeur J.M.J. Tronchet, Président de la Section de pharmacie qui a bien voulu faire partie du jury.

Ma gratitude s'adresse également au professeur H. Sucker, Directeur du Département de recherche et développement pharmaceutique de Sandoz S.A. pour ses conseils pertinents et sa participation au jury de thèse.

En outre, je remercie la maison Sandoz S.A. pour son aide financière et technique, en particulier le dr H. Leuenberger et Monsieur P. Guitard.

J'aimerais remercier tous mes collègues du laboratoire de pharmacie galénique pour leur collaboration, dont Madame D. Mordier, Mademoiselle J. Boucherat et Madame A. Waldren qui ont participé à cette étude, ainsi que les drs E. Doelker et Ch. Crevoisier pour leurs nombreux conseils.

J'exprime ma reconnaissance à Mademoiselle N. Magnenat et au dr C. Revillard pour leur aide dans la mise au point des programmes d'ordinateur et au dr J. Séchaud pour les photographies au microscope électronique.

Enfin, je ne saurais oublier Madame J. Blanc pour la dactylographie du manuscrit et Monsieur J.P. Vuagniaux pour la réalisation des schémas.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction et justification du travail	p. 1
II.	Généralités sur l'enrobage	3
II.1	Introduction et revue des méthodes de micro-encapsulage	3
II.1.1	Fluidisation	6
II.1.2	Turbine	7
II.1.3	Dessiccation et congélation par nébulisation	7
II.1.4	Cylindre rotatif à orifices multiples	8
II.1.5	Dépôt par le vide	8
II.1.6	Polymérisation interfaciale	8
II.1.7	Polycondensation par nébulisation	9
II.1.8	Dépôt par attraction électrostatique	9
II.1.9	Coacervation ou séparation de phases	9
II.1.10	Nano-encapsulage	10
II.2	Films	10
II.2.1	Agents filmogènes, généralités	10
II.2.1.1	Formation d'un film	13
II.2.1.2	Perturbations lors de la formation d'un film	15

II.2.2	Rôle et nature des agents filmogènes utilisés en technologie pharmaceutique	p. 15
II.2.2.1	Enrobages solubles dans l'eau et le suc gastrique	17
II.2.2.2	Enrobages acido-résistants	18
II.2.2.3	Enrobages destinés à contrôler la libération du principe actif	19
III.	Films libres et plans	20
III.1	Préparation des films	20
III.1.1	Mode opératoire des méthodes de préparation	23
III.1.2	Codification	26
III.1.3	Choix de l'agent filmogène	26
III.1.4	Plastifiants	29
III.1.4.1	Généralités	29
III.1.4.2	Choix du plastifiant	30
III.1.5	Solvants	31
III.1.5.1	Généralités	31
III.1.5.2	Choix du solvant	32
III.1.6	Solubilisation	33
III.1.6.1	Généralités	33
III.1.6.2	Mise en solution de l'agent filmogène	35

III.2	Examen des films plans	p. 36
III.2.1	Détermination de l'épaisseur du film	36
III.2.2	Détermination du gonflement des films	38
III.2.3	Solubilité du polymère dans les deux milieux biologiques artificiels testés	41
III.2.4	Détermination de la surface effective de la membrane	41
III.2.5	Détermination de la structure des films	43
III.2.6	Détermination de la perméabilité des films plans à la vapeur d'eau	45
III.2.6.1	Théorie générale	45
III.2.6.2	Méthodes de détermination	52
III.2.6.3	Mode opératoire	54
III.3	Perméabilité des films plans à une substance médicamenteuse modèle	56
III.3.1	Modèle de diffusion	56
III.3.2	Etude théorique du transport à travers une membrane	61
III.3.3	Substance modèle	62
III.3.4	Mode opératoire	64
III.3.5	Résultats préliminaires	65
III.3.6	Reproductibilité de la perméabilité des membranes	68
III.4	Résumé	69

IV.	Préparation et caractérisation de la forme galénique à libération contrôlée	p. 70
IV.1	Fabrication de microgranules	70
IV.1.1	Technique choisie pour la préparation des microgranules	71
IV.1.2	Mode opératoire	72
IV.2	Enrobages par fluidisation	75
IV.2.1	Description de l'appareil utilisé	76
IV.2.2	Premiers essais d'enrobage	80
IV.3	Détermination de la vitesse de libération du principe actif	81
IV.4	Linéarisation du profil de dissolution (RRSW)	86
IV.5	Simulation de taux plasmatiques	93
V.	Facteurs susceptibles de modifier les Caractéristiques des films	101
V.1	Description des méthodes d'analyse	102
V.2	Facteurs influençant le transport de l'acide salicylique à travers un film libre et plan	107
V.2.1	Généralités	107
V.2.2	Choix des variables et analyse	108
V.2.3	Commentaires des résultats	125

V.3	Facteurs susceptibles de modifier la libération d'un principe actif à partir de microgranules enrobés par fluidisation	p. 126
V.3.1	Choix des variables	126
V.3.2	Calcul des paramètres de linéarisation	128
V.3.3	Analyse par régression multiple de 3 facteurs technologiques susceptibles de modifier le $T_{63,2\%}$	131
V.3.4	Analyse par régression multiple de 4 facteurs technologiques susceptibles de modifier le $T_{63,2\%}$	139
V.3.5	Commentaire des résultats des analyses	144
V.4	Facteurs influençant le passage de la vapeur d'eau à travers le film plan	149
V.4.1	Commentaire des résultats	163
V.4.2	Conclusion	165
VI.	Conclusions générales et résumé	166
VII.	Bibliographie	171

I. Introduction et justification du travail

Depuis l'introduction des Filmtabs^{R a)}, l'enrobage de formes galéniques solides avec des substances filmogènes n'a cessé de prendre de l'importance par rapport aux revêtements traditionnels à base de sucres.

En plus de leur rôle de substituts des enrobages de sucre, actuellement dans une proportion proche de 50%, les agents filmogènes sont également utilisés pour rendre une forme galénique solide acido-résistante ou pour contrôler la vitesse de libération par diffusion. C'est cette dernière application qui a retenu notre attention; en effet, les paramètres qui influencent une telle libération sont extrêmement complexes par rapport à un enrobage simple. Il nous a donc paru intéressant d'étudier le rôle joué par certains d'entre eux.

L'élaboration d'un médicament à libération dirigée repose d'une part sur la connaissance de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique chez l'homme et d'autre part sur les notions approfondies des possibilités technologiques qui peuvent modifier la vitesse de libération du principe actif. En effet, la constante d'invasion dépend à la fois de la dissolution et de l'absorption. En technologie

a) Abbott, Chicago, USA.

pharmaceutique, il est possible de modifier les conditions de dissolution par différents procédés.

Ce travail consiste en premier lieu à déterminer l'importance de certains paramètres technologiques sur la structure de la membrane appliquée sur des microgranules par fluidisation en lit d'air, puis à étudier la perméabilité de films plans ou appliqués à une substance modèle d'une part et à la vapeur d'eau d'autre part.

Ces recherches devront amener la mise au point d'un modèle permettant le développement de médicaments à libération contrôlée, reposant sur le principe de la diffusion.

II. Généralités sur l'enrobage

II.1 Introduction et revue des méthodes de micro-encapsu-

L'encapsulage est un procédé visant à former une pellicule plus ou moins fine autour d'un noyau liquide ou solide. Le terme de micro-encapsulage est utilisé par *Luzzi*⁵ pour des encapsulages de noyaux de l'ordre de 0,5 à 200 μm . *Nack*⁶ admet une limite supérieure de 2000 et *Bakan*⁷ de 5000 μm .

Le développement de cette technologie relativement nouvelle en pharmacie galénique a été entrepris selon un double point de vue⁸ :

- commercial, ce qui a eu pour effet d'entraîner un très grand nombre de brevets⁹ et l'apparition sur le marché d'une importante quantité de spécialités.
- scientifique, qui n'a fait l'objet que d'un nombre restreint de travaux approfondis.

Le micro-encapsulage rencontre aujourd'hui un intérêt de plus en plus grand par son champ d'application extrêmement large. En théorie du moins, il est possible de réaliser des enrobages sur pratiquement tous les types de principes actifs, liquides et solides.

Les noyaux à enrober peuvent être constitués d'une ou plusieurs particules solides ou de gouttelettes liquides en solution, suspension ou émulsion.

L'enrobage lui-même peut être de nature très variable, selon les buts recherchés par le micro-encapsulage. Des substances aussi différentes que polymères hydrophobes, hydrocolloïdes, cires, graisses ou agents entériques sont utilisées à cet effet⁷.

Nombreux sont les buts de l'enrobage qui apporte souvent une solution à des problèmes technologiques ou biopharmaceutiques :

- masquer le goût ou l'odeur d'un principe actif
- diminuer la volatilité de certains liquides
- augmenter la stabilité physico-chimique
- prévenir la coalescence des gouttelettes dans une émulsion
- retarder ou prolonger l'action d'un médicament
- obtenir une forme entéro-soluble.

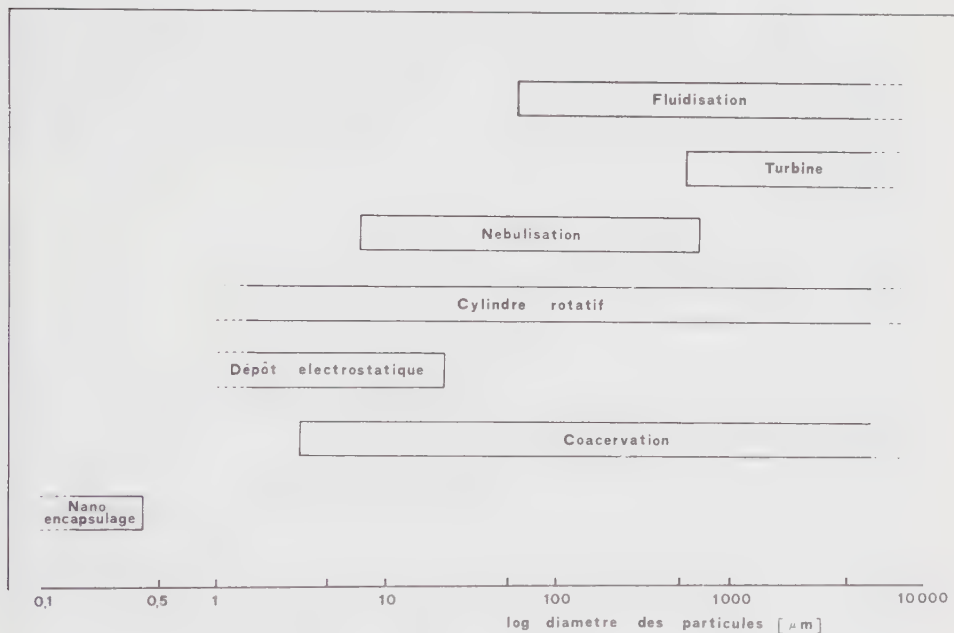
La libération du principe actif ne se fait que par une intervention extérieure, telle que pression, choc, dissolution ou diffusion.

Du point de vue biopharmaceutique, l'administration d'une dose médicamenteuse composée d'un grand nombre de particules s'est révélée extrêmement intéressante;

Leonards et Levy¹⁰ ont démontré qu'une division de la dose permet de minimiser les variations d'absorption.

Figure 1

Procédés d'encapsulage en fonction de la taille des noyaux⁸



Comme l'indique la figure ci-dessus, les procédés d'encapsulage sont nombreux.

L'application des produits micro-encapsulés est extrêmement large et dépasse de loin le domaine de la technologie pharmaceutique¹¹⁻¹². Ces procédés sont utilisés entre autres, dans les secteurs de la chimie, de l'agrochimie et de l'alimentation¹⁴.

Actuellement, les méthodes les plus utilisées pour la production à grande échelle sont celles de la coacervation⁵, de la dessiccation ou de la congélation par nébulisation (spray drying et spray congealing) et de la fluidisation selon le procédé de *Wurster*¹⁵⁻¹⁸.

Pour donner un aperçu des vastes possibilités actuellement en développement, nous donnons ci-dessous une brève description des méthodes utilisées en technologie pharmaceutique.

II.1.1 Fluidisation^{4,7,8}

L'idée de recourir au lit d'air fluidisé pour enrober des particules de principe actif revient à *Wurster*¹⁵⁻¹⁸. L'appareil se compose d'une chambre à enrober, le plus souvent circulaire, dans laquelle on introduit les noyaux. Par un jet d'air, les particules sont simultanément mises en suspension et enrobées par atomisation.

Ultérieurement, diverses variantes de cet appareil de base ont été conçues¹⁹⁻²².

Un des principaux avantages du micro-encapsulation par fluidisation est la courte durée de l'opération; elle dépend de la surface initiale et de la masse des particules à enrober, de la vitesse d'atomisation du solvant et de l'épaisseur du revêtement.

II.1.2 Turbine

La micro-encapsulation de pellets en turbine est souvent appelée macro-encapsulation⁷, puisqu'il s'agit de particules supérieures à 600 μm . L'utilisation d'une buse rotative a été également proposée pour la préparation de microcapsules. Etant donné les dimensions relativement élevées nécessaires pour réussir l'opération, cette technique présente un intérêt restreint; elle est cependant décrite dans un certain nombre de publications et a même fait l'objet de quelques brevets²³⁻²⁸.

II.1.3 Dessiccation et congélation par nébulisation²⁹⁻³⁴

La similitude de ces deux méthodes réside dans le fait que dans les deux cas, le noyau est dispersé dans l'enrobage liquéfié. Le tout est nébulisé dans des conditions telles que l'enrobage se solidifie rapidement.

En pratique, dans la dessiccation par nébulisation (spray drying), le noyau est suspendu dans une solution de polymère et l'évaporation du solvant est obtenue par atomisation dans un courant d'air chaud. Dans le cas de la congélation par nébulisation (spray congealing), la solidification s'accomplit par refroidissement de l'agent d'enrobage fondu ou éventuellement dissous.

II.1.4 *Cylindre rotatif à orifices multiples*^{2,35,36}

Des noyaux de petite taille (gouttelettes ou particules solides) sont projetés du centre d'une enceinte vers l'extérieur par la force centrifuge. Cette enceinte est formée par un cylindre rotatif à orifices multiples, sur la paroi duquel coule la solution d'enrobage. Au moment où le matériel à enrober passe à travers les orifices, il est entouré d'une fine pellicule qui sèche rapidement.

II.1.5 *Dépôt par la vapeur*^{37,38}

L'agent d'enrobage, fondu dans la plupart des cas, est vaporisé dans une chambre à vide (10^{-2} - 10^{-5} mm Hg) et se condense au moment de son dépôt à la surface des particules.

II.1.6 *Polymérisation interfaciale*³⁹⁻⁴⁴

Cette technique de micro-encapsulage est relativement nouvelle. Elle repose sur la réaction chimique entre monomères à l'interface comprise entre les noyaux et la phase continue dans laquelle ils sont dispersés. Si la diffusion, vers l'extérieur, du principe actif à enrober est plus faible que la vitesse de la réaction de polymérisation (coefficient de partage favorable), le polymère se déposera sur les noyaux.

II.1.7 Polycondensation par nébulisation

On tend de plus en plus à simplifier les méthodes. *Merkle* et *Speiser*⁴⁵ ont développé un procédé en s'inspirant de la technique de dessiccation par nébulisation. Il consiste à utiliser des précurseurs de polymères, qui forment au cours de l'opération, par catalyse acide, des polymères qui se déposent sur les noyaux à enrober.

*II.1.8 Mélange par attraction électrostatique*⁴⁶⁻⁴⁸

Le principe actif et l'agent filmogène portent chacun une charge opposée et la mise en contact des deux par nébulisation, provoque un micro-encapsulage par coalescence des gouttelettes.

II.1.9 Coacervation ou séparation de phases

Cette technique n'a pas cessé de prendre de l'importance pour un très grand nombre d'applications extra-pharmaceutiques; cependant, le micro-encapsulage par coacervation pour des principes actifs est assez récent. En raison de la complexité de ces techniques, nous renvoyons le lecteur au recueil de brevets de *Gutcho*⁹ et au résumé de *Doelker* et *Buri*⁸.

II.1.10 Nano-encapsulage

La méthode de la nano-encapsulation décrite par *Birrenbach*⁴⁹ est un procédé récent d'enrobage par polymérisation de micelles de 0,1 à 0,25 μm . La faible taille du produit ainsi enrobé permet, outre la voie orale, une application par voie parentérale. Cette technique a été également utilisée pour enrober des protéines ou des virus.

II.1.11 Films

En technologie pharmaceutique, on utilise des polymères (synthétiques ou non) pour former des films ou vernis à la surface de formes solides, semi-solides ou liquides; on parle alors de laquage (= film coating). Le polymère se trouve en solution, en suspension ou en émulsion pour former à la surface de la forme galénique une fine membrane.

II.2.1 Agents filmogènes, généralités⁵⁰

Le comportement d'un enrobage dépend fortement de sa structure chimique.

On distingue trois groupes d'agents filmogènes⁵¹ :

- 1) Produits monomères, constitués de petites molécules sans liaison intermoléculaire. On obtient avec ces

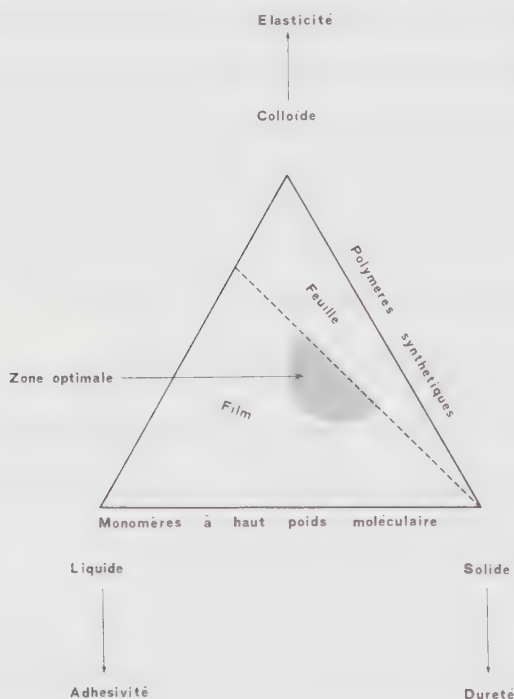
dérivés des films cassants, fragiles et durs (colophane, gomme laque).

- 2) Produits polymérisés à haut poids moléculaire avec des molécules formant des chaînes. Ils possèdent des propriétés physiques variables mais sont en général caractérisés par une faible solubilité, une viscosité élevée, une grande élasticité et une bonne résistance mécanique. En principe, ces substances donnent de très bons films mais sans adhérence, la structure des molécules ne permettant pas un ancrage sur la surface à couvrir (polymères synthétiques).
- 3) Résines formant des gels irréversibles; les produits de ce groupe présentent les caractéristiques les plus intéressantes (fig. 2).

Entre ces trois types, il existe de multiples intermédiaires, en raison de la structure des molécules, qui permet la formation de mailles ou de réseaux tridimensionnels.

Figure 2

Relations entre la structure chimique et les propriétés physiques des films⁵²



La représentation schématique en triangle (fig. 2), montre les caractéristiques correspondant aux trois états physiques (solide, liquide, colloïdal), intéressantes dans le contexte de l'enrobage. La ligne pointillée partage le triangle en deux zones, l'une appelée "feuille" et l'autre film. Nous voyons que les polymères synthétiques, au sens strict du terme, ne peuvent pas former un film, puisqu'ils sont dépourvus de propriétés d'adhérence. La zone

optimale pour les enrobages se trouve au milieu du triangle et correspond au troisième groupe cité plus haut.

II.2.1.1 Formation d'un film⁸³

Un film est une couche fine et cohérente présentant une certaine caractéristique de résistance et de dureté. Par formation d'un film, on entend le passage d'une couche liquide à l'état solide, ce qui peut se produire de diverses manières :

- Evaporation de la composante volatile d'une solution de macromolécules.
- Refroidissement d'une masse fondue.
- Changement de phase et évaporation.
- Adsorption d'une composante liquide par le support.

En technologie pharmaceutique, l'enrobage doit se faire rapidement, donc seul le premier cas de formation de film est à retenir. Par l'évaporation de la partie volatile de l'enrobage, l'organosol se transforme en organogel puis en xérogel (= vernis ou enrobage) après le départ des couches de solvation (fig. 3).

Figure 3

Etapes de la structuration d'un film



Organosol

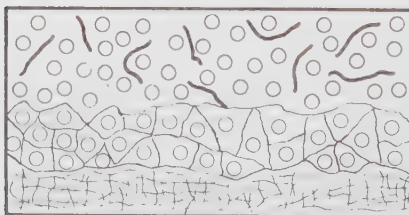


Organogel



Xerogel

Applications successives



II.2.1.2 Perturbations lors de la formation d'un film

Le processus d'évaporation détermine jusqu'à un certain point l'aspect du film. Des défauts peuvent se présenter en cours de formation avec un mélange de solvants ou une vitesse de séchage inappropriés. Au moment de l'application, un film ne montre pas de pores mais ils peuvent se former lors du séchage, selon différents processus :

- Par migration du solvant à travers le film.
- Par l'air dissous dans le solvant.
- Par l'eau mélangée au solvant (impureté).

II.2.2 Rôle et nature des agents filmogènes utilisés en technologie pharmaceutique^{55,56}

En langage pharmaceutique, on entend par enrobage une couverture plus ou moins épaisse, dépourvue d'action pharmacologique. L'utilité d'une telle couverture est multiple. *Frank*⁵⁷ mentionne les six avantages suivants :

- Protection du médicament contre les actions physico-chimiques extérieures, telles qu'humidité, oxydation, lumière, chaleur ou choc.
- Administration plus facile et plus agréable, en masquant une odeur ou une saveur désagréables, une couleur ou un

aspect peu engageants.

- Protection contre une éventuelle irritation des muqueuses.
- Amélioration de la présentation et de la couleur (intérêt commercial, augmentation de la sécurité, facilité de l'identification).
- Amélioration lors de différentes opérations (remplissage des matrices, diminution de l'abrasion lors du conditionnement).
- Libération des principes actifs dans une zone déterminée du tube digestif (comprimés entéro-solubles ou à libération contrôlée).

Le terme anglais "film coating", souvent traduit par dragéification, encapsulage ou encore laquage est un procédé qui vise à déposer une ou plusieurs substances filmogènes dispersées dans un solvant, organique ou aqueux, sur une forme galénique (comprimés, dragées, microgranules, poudres, gouttelettes), afin de former une pellicule d'une épaisseur de quelques dizaines de μm .

Au point de vue historique, le début de l'enrobage avec des agents filmogènes est marqué par les premiers essais avec des films acido-résistants, tels que gomme laque ou acétophtalate de cellulose⁵⁸⁻⁶¹.

Le nombre de produits filmogènes n'a cessé de croître au cours de ces 25 dernières années. Les inconvénients de la dragéification à base de sucre^{62,63} ont suscité le développement de substances solubles dans l'eau⁶⁴⁻⁶⁷, utilisables pour les enrobages. Celles-ci n'ont cependant pas rencontré un grand succès dans le domaine pharmaceutique.

La littérature de la dernière décennie décrit un grand nombre de polymères pour enrobages pharmaceutiques^{68,69}. En 1966, *Banker*⁵³ mentionne que près de mille polymères brevetés sont susceptibles d'être utilisés en technologie pharmaceutique.

II.2.2.1 Enrobages solubles dans l'eau et le suc gastrique

A part quelques inconvénients, les enrobages par des produits filmogènes ont beaucoup d'avantages^{62,63,68}. On utilise aujourd'hui des substances solubles ou insolubles dans le suc gastrique; ces dernières deviennent rapidement perméables par hydratation.

Les produits du groupe des enrobages solubles sont extrêmement nombreux⁷⁰⁻⁸⁷ et nous nous limiterons à attirer l'attention sur un travail qui résume des techniques et brevets récents⁸⁸. Aujourd'hui, ce sont surtout les éthers cellulosiques tels que Méthocel 60 HG^R, Ethocel^R, Klucel^R et le polyélectrolyte Eudragit^R (un polymère méthacrylique) qui ont trouvé de larges applications.

II.2.2.2 Enrobages acido-résistants

Le but de ces films est d'éviter le contact du principe actif avec le milieu acide de l'estomac ou de libérer le principe actif seulement au niveau du duodénum ou de certaines parties de l'intestin. En ce qui concerne la définition de l'acido-résistance, les Pharmacopées ne donnent pas des critères uniformes .

Les agents filmogènes de ce groupe qui répondent à ces exigences sont pour la plupart des polyélectrolytes avec des groupements carboxyles, non dissociés en milieu acide mais formant des sels facilement solubles en milieu faiblement acide, neutre ou alcalin. La solubilité et le gonflement peuvent être modifiés par la répartition et le nombre des groupements carboxyles.

Les produits naturels^{58,59} sont de moins en moins utilisés, en raison de leur qualité variable. Par contre, l'acétophthalate de cellulose, connu depuis longtemps, n'a pas cessé de prendre de l'importance^{61,62,63}. Depuis l'introduction de ce dernier dérivé, un grand nombre de polymères et de copolymères ont été mis sur le marché^{72,80-82,89-93}. L'hydroxypropylméthylphthalate de cellulose (HPMCP)⁹⁴, substance récente, semble avoir des propriétés intéressantes : il en existe en effet toute une gamme, solubles à différents pH⁹⁵.

II.2.2.3 Enrobages destinés à contrôler la libération du principe actif

Des copolymères chimiquement très différents^{26,96-103,105} donnent des films qui gonflent en milieu aqueux et deviennent ainsi perméables¹⁰⁴ ou se dissolvent à des pH bien définis, suivant leur degré d'estérification et la longueur des chaînes¹⁰⁵. Les dérivés acryliques se dissocient à des pH de 2 à 8 et se présentent alors sous forme de sels. Ce genre de films laisse passer le principe actif par diffusion passive⁹⁷.

Les copolymères les plus divers utilisés par Kleber et coll.²⁶ ont permis de réaliser dans une certaine mesure des formes médicamenteuses à libération contrôlée.

D'autres auteurs¹⁰⁶ décrivent une membrane de nylon, appliquée sur des microgranules et rendue perméable par adjonction de saccharose suspendu dans la solution avant l'application.

Luzzi a appliqué, par coacervation, des polymères insolubles destinés à prolonger la libération^{40,107,108}.

Des mélanges de polymères solubles et insolubles ont également été utilisés par Fites et coll.¹⁰⁹. La même équipe a constaté que l'adjonction de polysorbates rend le copolymère maléate de polyvinyle-acide maléique insoluble mais perméable.

III. Films libres et films

III.1 Préparation des films¹²⁻¹³

Les méthodes de préparation de films libres sont aussi diversifiées que nombreuses. Malheureusement, elles donnent des résultats fort variables et il est souvent impossible, comme le montrera ce travail, de faire des comparaisons entre des films préparés de différentes manières. Un film libre doit présenter une surface suffisamment grande pour permettre de faire aisément les tests envisagés.

Les méthodes de préparation peuvent être classées en trois groupes :

- 1) Evaporation lente du solvant.
- 2) Evaporation rapide (nébulisation).
- 3) "Enduction".

A l'intérieur de chaque groupe, de nombreuses nuances dans la préparation de ces membranes entraînent des caractéristiques physico-chimiques très variables de ces films.

Le tableau 1 donne un aperçu des méthodes utilisées.

Tableau 1
Méthodes utilisées pour la préparation de films libres et plans

Techniques	Vitesse d'évaporation	Supports	Polymères	Références
Evaporation	Lente	Aluminium	Méthylcellulose Ethylcellulose Acétophtalate de cellulose Acétophtalate de cellulose Méthylcellulose Acétobutyrate de cellulose Vinylacétate de cellulose Chlorure de polyvinyle Vinylbutyrate Ethylcellulose Ether polyméthylvinyl- anhydride maléique Hydroxypropylcellulose Polyméthacrylate Gomme laque	112 112 112 109, 115, 120 116, 117 118 118 118 118 104, 116, 117 109, 119 121 122 122
		Mercur	Méthylcellulose n-buthylméthacrylate Acétopropionate de cellulose Acétobutyrate de cellulose Acétostéarate de cellulose Acétohydrogénophtalate de cellulose Méthylhydroxypropylcellulose Ethylcellulose Polyacrylate Polyamide Acétate de polyvinyle	125 125 126 126 126 126 126 127 62, 130 62, 130 62, 130 119

Evaporation		Téflon ^R	Méthylcellulose 51 Acétophtalate de cellulose 51 Méthylhydroxypropylcellulose 51 Ethylcellulose 51 Polyméthacrylate 51 Chlorure de polyvinyle 131 Acétophtalate de cellulose 131, 136, 137 n-butylméthacrylate 131, 136 Méthylcellulose/éthylcellulose 124 Gomme laque 132 Ethylcellulose 132 Alcool-polyvinyle 132 Hydroxypropylcellulose 132 Méthylcellulose 132, 137 Divers (polyvinylpyrrolidone etc.) 123	
"Enduction"	Moyenne	Acier inox.	Méthylcellulose 127	
Nébulisation	Rapide	Téflon ^R	Méthylcellulose 117, 136 Acétophtalate de cellulose 136 Méthylhydroxypropylcellulose 136 Ethylcellulose 136 Polyméthacrylate 136, 137	
		Verre	Acétophtalate de cellulose 133	

a) Ultra Applicator, Gardener Laboratory, Inc. Bethesda 14, Md.

III.1.1 Mode opératoire des méthodes de préparation

Nous avons préparé des films de deux manières, par évaporations lente et rapide du solvant.

1) Evaporation lente

Les solutions d'enrobage sont versées dans des boîtes de Pétri de 9 cm de diamètre contenant environ 50 ml de mercure, dont les bords ont été revêtus d'une bande de Téflon^R de 0,1 mm d'épaisseur pour que les films se décolent facilement après séchage. Les boîtes de Pétri contenant les solutions de polymères sont laissées 24 heures à 22° C, à l'abri de la poussière et des courants d'air. Les films sont séchés à 40° C pendant 24 heures et conservés entre des feuilles de Téflon^R de 0,1 mm d'épaisseur dans un dessiccateur contenant du chlorure de calcium technique.

Les films obtenus par cette méthode seront par la suite caractérisés par la lettre L. (Voir codification des films page 26).

Figure 4

*Boîte de Pétri pour la préparation de films par
évaporation lente*



2) Evaporation rapide

Les solutions d'enrobage sont nébulisées sur un plateau de 10 x 10 cm qui tourne à 60 tours par minute et qui est revêtu d'une feuille de Téflon^R de 0,1 mm d'épaisseur. Excepté l'absence de frottement et du libre choix de la température, les conditions de formation du film sont les mêmes que celles rencontrées en lit fluidisé.

La nébulisation se fait avec la buse à air comprimé de l'appareil Aeromatic Strea-1.

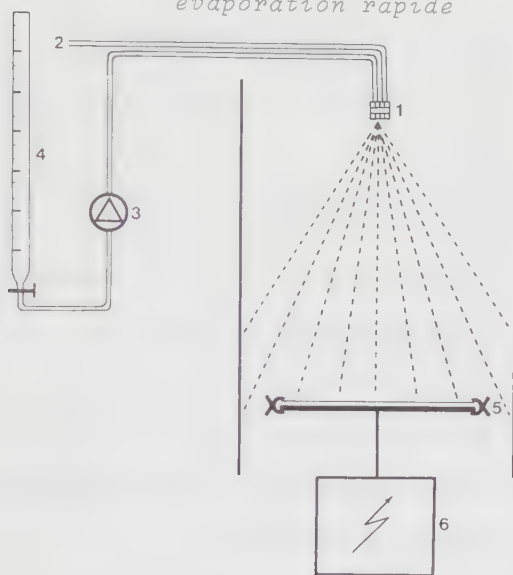
L'ouverture de la buse est de 1 mm et la pression de vaporisation de $2,0 \text{ kg/cm}^2$ pour un débit de 10 ml/min. La buse se trouve à une distance de 30 cm du plateau tournant. L'évaporation est assez rapide pour que les gouttelettes sèchent immédiatement et ne coulent pas.

Les films sont coupés et décollés immédiatement après la préparation. Ils seront désignés par la suite par la lettre R. (Voir codification page 26).

Figure 5

Montage pour la préparation de films par

évaporation rapide



1. Buse Aeromatic Strea-1
2. Arrivée d'air comprimé
3. Pompe péristaltique réglable
4. Burette
5. Plateau tournant
6. Moteur

Les films sont séchés et conservés comme ceux obtenus par la méthode précédente.

III.1.2 Définition

Pour plus de clarté et de précision, nous avons identifié les films de la manière suivante :

Premier chiffre = nombre de ml de solution de polymère.

L = évaporation lente.

R = évaporation rapide.

Deuxième chiffre = pourcentage de plastifiant par rapport au poids sec du film.

Exemple : 80-R-10 :

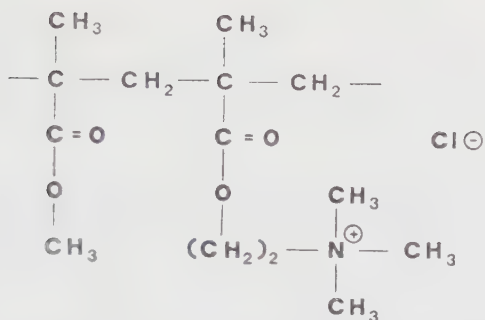
Membrane obtenue par nébulisation de 80 ml de solution de polymère contenant 10% de plastifiant.

III.1.3 Choix de l'agent filmogène

Pour nos essais, nous avons cherché un polymère non soluble dans les fluides biologiques mais qui a la propriété de s'hydrater, permettant ainsi la diffusion d'une substance médicamenteuse en solution.

Parmi les divers produits disponibles, nous avons choisi un copolymère de 2 esters différents de l'acide méthacrylique¹⁴⁸⁻¹⁴⁹ :

90% d'ester méthylrique et 10% du chlorure de l'ester triméthylammoniuméthylrique.



Ce produit^{a)} est commercialisé sous le nom de Eudragit RL^{b)}

Le produit commercialisé que nous avons utilisé se présente sous forme de granulés de quelques mm de diamètre. Il existe également sous forme de poudre, surtout destinée à la compression directe avec des principes actifs médicamenteux et de solution à 12,5% de polymère dans un mélange d'isopropanol et d'acétone (60 p + 40 p) sans plastifiant.

En plus de l'Eudragit RL, il existe un produit moins perméable sous la dénomination de RS. (RL = Retard leicht, RS = Retard schwer).

a) Nous remercions la maison Röhm qui a gracieusement mis ce produit à notre disposition (lot No 70 023).

b) Röhm GmbH, Darmstadt.

Tableau 2

Propriétés physico-chimiques du polymère 147-148

Poids moléculaire moyen	$1 \cdot 2 \cdot 10^5$
Densité d_4^{20}	1,12
Perméabilité à la vapeur d'eau (DIN 53 122) film $\sim 25 \mu\text{m}$	$450 \text{ g H}_2\text{O/m}^2/24 \text{ h}$
Indice de réfraction n_D^{20} Eudragit RL 12,5 a)	1,383
Indice de basicité	27
Viscosité	5-15 cP
Solubilité	
Isopropanol/acétone	} Bonne
Isopropanol/éthanol	
Isopropanol/chlorure de méthylène	
Chloroforme	
Trichlorméthylène	
Ether glycolmonoéthylique	} Difficile
Acétate d'éthyle	
Tétrachlorure de carbone	} Insoluble
Isopropanol	
Ether de pétrole	} Insoluble
Benzine	
Perte à la dessiccation	$\leq 2\%$

a) Solution à 12,5% de polymère dans un mélange isopropanol et acétone (60 P + 40 P)

III.1.4 Plastifiants

III.1.4.1 Définitions

Les substances dénommées empiriquement plastifiants permettent de rendre un film cassant plus élastique. Leur rôle consiste à écarter les chaînes inter-moléculaires, diminuant ainsi les forces de liaison. Il s'agit de substances peu volatiles, à point d'ébullition élevé, miscibles avec le polymère et susceptibles d'en changer les caractéristiques physico-chimiques.

On distingue principalement deux types de plastifiants⁵² :

- 1) Les plastifiants externes, ajoutés à l'agent filmogène en solution.
- 2) Les plastifiants internes, copolymérisés lors de la fabrication du produit.

Les plastifiants utilisés dans le domaine pharmaceutique doivent posséder une bonne stabilité thermique, être incolores, inodores, non volatiles, non tératogènes et dépourvus d'action physiologique. On emploie surtout des polyalcools (glycérine, propylèneglycol), des triglycérides d'acides gras (huile de ricin) et des esters des acides tartrique, citrique et phtalique.

III.1.4.2 Choix du plastifiant

Pour nos essais, nous avons utilisé la Triacétine ou triacétate de glycérol^{a)}, compatible avec l'agent filmogène choisi, dépourvue d'action physiologique et autorisée dans tous les pays comme adjuvant. Un seul cas d'allergie à ce produit a été signalé¹⁴⁹.



Tableau 3

Propriétés physico-chimiques de la Triacétine

Formule	$\text{C}_9 \text{H}_{14} \text{O}_6$
Poids moléculaire	218, 20
Poids spécifique d_{20}^{20}	1,155 - 1,160
Indice de réfraction	1,4296
Point de solidification	- 108° C
Solubilité	Acétone, chlorure de méthylène Acétate d'éthyle Méthanol Toluène
Compatible avec les polymères suivants :	Acétate de cellulose Ethylcellulose Acétate de polyvinyle

a) E. Merck, Darmstadt.

En chimie des polymères, on entend par solvants des liquides qui se mélangent avec l'agent filmogène d'une façon tout à fait homogène. Le polymère perd alors sa consistance solide hautement visqueuse sans perdre ses propriétés chimiques. Le choix du solvant est très important puisqu'il doit s'évaporer très rapidement pour les raisons suivantes :

- Formation rapide de films.
- Non-adhésion des particules enrobées entre elles.
- Absence de pénétration du solvant dans les particules.

D'autre part, à l'échelle de la production, le choix sera porté, dans la mesure du possible, sur un solvant recyclable. Le solvant idéal doit avoir un point d'ébullition bas, une pression de vapeur élevée et une faible toxicité. Nous citons ci-dessous quelques solvants utilisables :

- alcools (méthanol, éthanol, isopropanol),
- cétones et esters (acétone, acétate d'éthyle),
- solvants chlorés (chlorure de méthylène, chloroforme),
- eau¹³⁹.

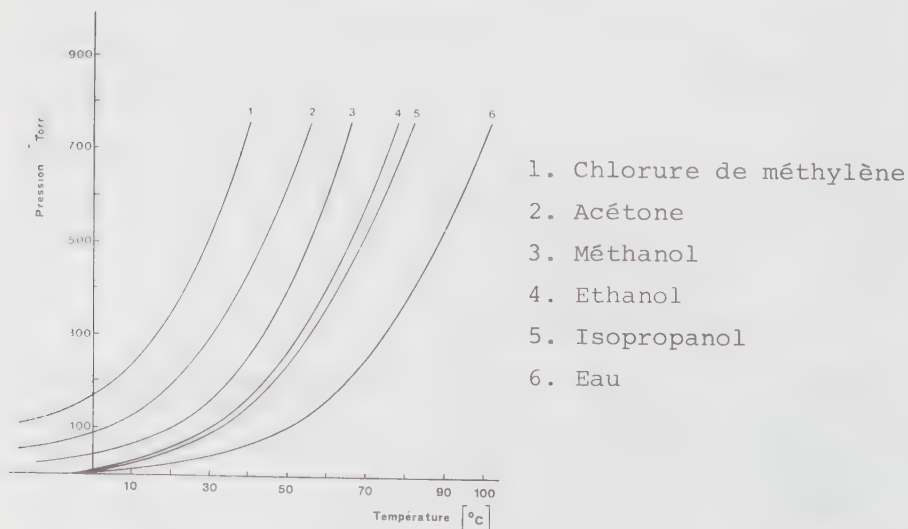
Lorsqu'on utilise l'acétone et l'acétate d'éthyle à l'échelle industrielle, il faut s'assurer d'une protection des appareils contre les explosions en raison de leur point d'inflammation (respectivement -19°C et -2°C). Avec le méthanol, le chlorure de méthylène et le chloroforme, il faut disposer d'une bonne ventilation en raison de leur toxicité.

III.1.5.2 Choix du solvant

Dans le présent travail, nous avons utilisé exclusivement le chlorure de méthylène^{a)} pour sa haute pression de vapeur à 20°C (fig. 6).

Figure 6

Pression de vapeur de quelques solvants⁵¹



a) Siegfried S.A., CH - 4800 Zofingen.

Tableau 4

Propriétés physico-chimiques du chlorure de méthylène¹⁴⁵

Formule	CH_2Cl_2
Poids moléculaire	84,93
Densité d_{25}^{25}	1,320
Point d'ébullition	40° C
Pression de vapeur (20° C)	349 Torr
Indice de réfraction n_D^{20}	1,4242

III.1.2. Solvation

III.1.2.1. Solvants

Lorsqu'on met en solution des substances macromoléculaires, on n'atteint pas une saturation telle que celle observée pour des corps cristallins. La solvation est le premier stade où le solvant occupe l'espace entre les macromolécules. Peu à peu, les molécules de solvant pénètrent dans la structure macromoléculaire et se lient d'une façon intermicellaire. Il n'y a donc pas de saturation comme pour les corps cristallins.

Au moment où les groupes de macromolécules sont assez activés, les forces de Van der Waals sont neutralisées jusqu'à ce que les molécules soient complètement

dispersées. D'une façon générale, on peut dire que la capacité de mettre en solution des macromolécules est déterminée par la répartition des charges qui donnent aux molécules un caractère plus ou moins polaire. Les solvants polaires possèdent un moment dipolaire permanent, une constante diélectrique élevée et une faible pression de vapeur par rapport aux solvants non polaires. Les polymères sont solubles si le moment dipolaire est de même ordre de grandeur que celui du solvant.

Pour les solvants et mélanges de solvants, on distingue trois types⁵¹ : les dispersants, solvatants et ballasts.

Les mélanges de solvants ont des groupements qui activent le gonflement (composants actifs ou solvatants) ou qui améliorent la dispersion (composants latents ou dispersants) ou encore qui sont considérés comme ballasts (non-solvants).

Les solvants organiques et volatiles dans lesquels un agent filmogène ne devient soluble qu'après adjonction d'un autre solvant sont appelés solubilisants latents.

Les mélanges qui, à la fois, activent le gonflement et améliorent la dispersion d'un polymère sont en pratique très souvent employés. Les exemples les plus connus sont les mélanges d'alcools et d'éther pour la nitrocellulose et le mélange de chlorure de méthylène et

méthanol pour l'acétate de cellulose.

III.1.6.2 Mise en solution de l'agent filmogène

La solubilisation du copolymère méthacrylique se fait à l'aide d'un agitateur magnétique, à une concentration constante de 3,125% poids/vol. Les solutions sont préparées dans un ballon jaugé de 1000 ml contenant 500 ml de chlorure de méthylène auquel on ajoute en agitant 31,25 g de polymère. Après avoir obtenu un mélange tout à fait homogène, on introduit la quantité de plastifiant voulue (10 ou 20% par rapport au polymère) et on complète à 1000 ml avec le solvant. La solution est utilisée dans les 24 heures, pour nos essais.

Tableau 5

Propriétés de la solution d'enrobage

Conc. plastifiant [%]	Viscosité ^{a)} η [cP]
0	0,34
10	0,77
20	0,76
Couleur : légèrement jaunâtre	

a) Déterminée avec le viscomètre d'Ostwald no 1 à 20° C.

III.2 Examen des films plans^{51,150}

Les propriétés physico-chimiques des films non solubles déterminent aussi leur comportement lors des tests *in vivo* et *in vitro*.

III.2.1 Détermination de l'épaisseur du film

Pour la détermination de l'épaisseur de films plans, de nombreuses méthodes sont proposées dans la littérature; les principales sont :

- l'utilisation d'un comparateur micrométrique (vis de Palmer)^{51,100,118,121,124,129,130,134,151},
- l'utilisation d'une jauge magnétique¹²³,
- la mesure de la densité, appelée "grammage"^{150,152},
- divers¹¹².

Pour nos essais, nous avons adopté la première technique. La vis de Palmer utilisée^{a)} permet une lecture jusqu'à 1 μm . Elle est reliée à un cadran de lecture et exerce une pression constante de manière à assurer des mesures reproductibles. Dans le tableau 6, nous donnons les moyennes de 10 mesures effectuées sur chaque membrane ainsi que les poids par unité de surface déterminés sur 3 films.

a) Etalon Roche, CH - 1180 Rolle.

Tableau 6

Epaisseur et poids des membranes

Membranes	Epaisseur moyenne [μm]	Poids moyen/surface [mg/cm^2]
15-L-00	43 ($\pm$ 4) ^{a)}	4,03 (0,29)
25-L-00	64 ($\pm$ 3)	7,77 (0,35)
35-L-00	141 ($\pm$ 3)	15,44 (0,79)
15-L-10	49 ($\pm$ 5)	3,76 (0,50)
25-L-10	77 ($\pm$ 2)	9,55 (0,40)
35-L-10	123 ($\pm$ 6)	16,88 (0,30)
15-L-20	27 ($\pm$ 2)	3,80 (0,10)
25-L-20	69 ($\pm$ 4)	8,65 (1,11)
35-L-20	136 ($\pm$ 2)	16,18 (0,98)
40-R-00	42 ($\pm$ 3)	1,82 (0,29)
80-R-00	51 ($\pm$ 2)	3,11 (0,34)
120-R-00	75 ($\pm$ 5)	6,28 (0,74)
40-R-10	22 ($\pm$ 4)	1,38 (0,39)
80-R-10	56 ($\pm$ 2)	3,53 (0,52)
120-R-10	117 ($\pm$ 4)	7,75 (0,44)
40-R-20	31 ($\pm$ 4)	1,04 (0,25)
80-R-20	49 ($\pm$ 3)	2,73 (0,49)
120-R-20	105 ($\pm$ 5)	3,24 (0,30)

a) Les chiffres entre parenthèses correspondent aux écart-types.

III.2.2 Détermination du gonflement des films^{153,154}

Pour gonfler, un film doit capter les molécules d'une façon permanente, ce qui entraîne le changement de son volume.

Il existe trois types de gonflement :

- un gonflement limité,
- un gonflement illimité,
- une saturation de certains groupes chimiques sans changement de structure.

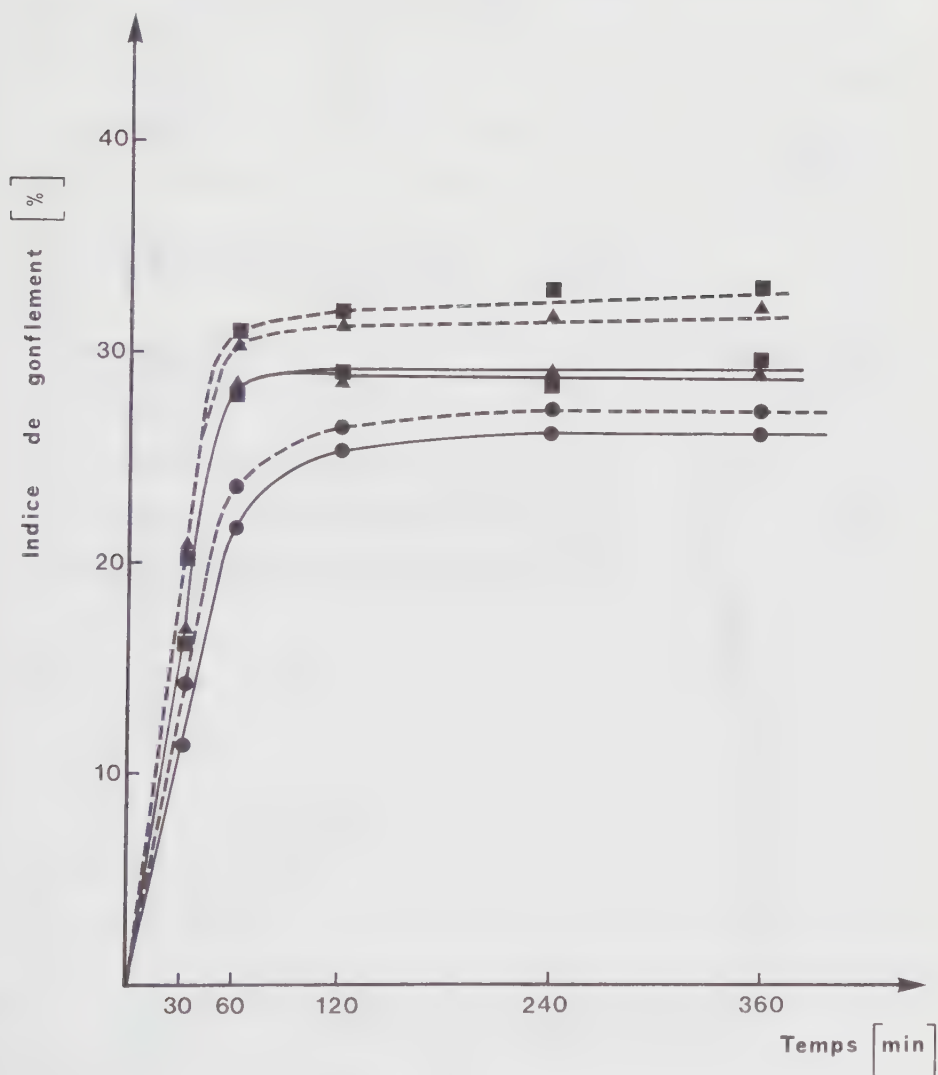
L'indice de gonflement, exprimé en %, est souvent donné par la formule suivante :

$$G = \frac{(G_g - G_s) \cdot 100}{G_i} \quad (1)$$

A partir de films secs, nous découpons des séries de trois membranes de 19,6 cm² à l'aide d'un emporte-pièce; leur poids est désigné par G_i . Par la suite, elles sont placées pendant 30, 60, 120, 240 et 360 minutes dans le suc gastrique ou intestinal Ph. Helv. VI¹⁵⁵. Les échantillons sont alors soigneusement séchés entre deux papiers filtres, pesés immédiatement (G_g), séchés ensuite à 40° C sous vide (15 Torr) pendant 24 heures et repesés après refroidissement à 20° C (G_s).

Figure 7

Gonflement des films obtenus par évaporation lente



— Suc gastrique

--- Suc intestinal

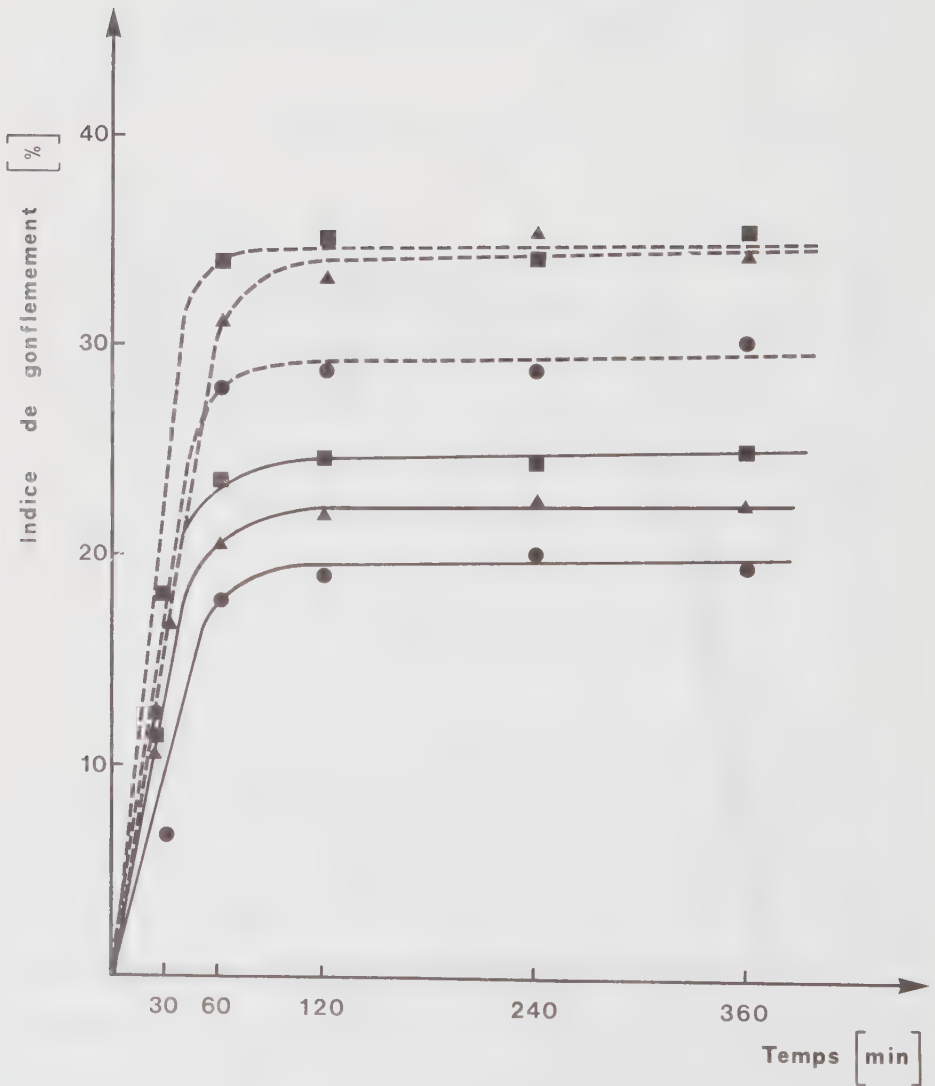
● 25-L-00

▲ 25-L-10

■ 25-L-20

Figure 8

Gonflement des films obtenus par nébulisation



— Suc gastrique

--- Suc intestinal

● 80-R-00

▲ 80-R-10

■ 80-R-20

Les films ne montrent pas le même comportement dans les deux milieux. On observe un gonflement par une certaine solvation du polymère par l'eau; celle-ci se fait très rapidement : en effet la quasi totalité de l'eau est absorbée après 2 à 3 heures. En raison de la structure chimique des polymères, il était à supposer qu'ils gonflent plus en milieu basique, car la différence est significative dans la plupart des cas.

Cette étude, effectuée sur des films d'une épaisseur moyenne, montre que les films ne contenant qu'une faible proportion de plastifiant ne gonflent pas aussi rapidement que ceux avec un fort pourcentage. Il semble en effet que la Triacétine a une action plutôt hydrophile et permet par là une solvation plus rapide du film.

III.2.3 Solubilité du polymère dans les deux milieux biologiques artificiels testés

Par solubilité, nous entendons le pourcentage de granulé qui se sépare du film par solvation. Pour les deux milieux testés, cette valeur est inférieure à 1%/24 h.

III.2.4 Détermination de la surface effective de la membrane^{156,157}

La surface effective (S) correspond à la fraction de la membrane représentée par les pores.

Comme la membrane s'hydrate, nous avons travaillé sur deux lots d'échantillons laissés 3 heures respectivement dans le suc gastrique et le suc intestinal. Nous avons déterminé la surface selon la technique de *Wilcox*¹⁵⁷, par une mesure gravimétrique et volumétrique, en supposant des pores rectilignes et perpendiculaires à la surface, ce qui peut s'exprimer par les relations suivantes :

$$S = \frac{V_e}{V_t} = \frac{V_e}{V_e + V_m} \quad (2)$$

V_e = Volume d'eau contenu dans la membrane de surface connue

V_t = Volume d'eau occupé par la membrane à l'état humide et de même surface que pour V_e

V_m = Volume de la membrane à l'état sec (déterminé avec un pycnomètre).

Si on remplace les volumes par les poids, l'équation (2) devient :

$$S = \frac{P_h - P_s}{(P_h - P_s) + P_v} \quad (2a)$$

P_h = Poids de la membrane à l'état humide (après 3 heures d'immersion dans l'eau et élimination de l'eau en

excès par un papier filtre

P_s = Poids de la membrane à l'état sec (détermination après déshydratation jusqu'à poids constant : environ 24 heures à 40° C sous vide de 15 mm Hg)

P_v = Poids de l'eau déplacée par la membrane.

Les résultats, indiqués dans le tableau 7, représentent la moyenne de trois essais effectués avec les membranes suivantes : 25-L-10 et 80-R-10.

Tableau 7

Porosité des films

Films	Surface effective [%]
25-L-10	28 ($\pm$ 3) ^{a)}
80-R-10	35 ($\pm$ 4)

a) Ecart-type déterminé sur 3 essais.

III.2.5 Détermination de la structure des films⁵¹

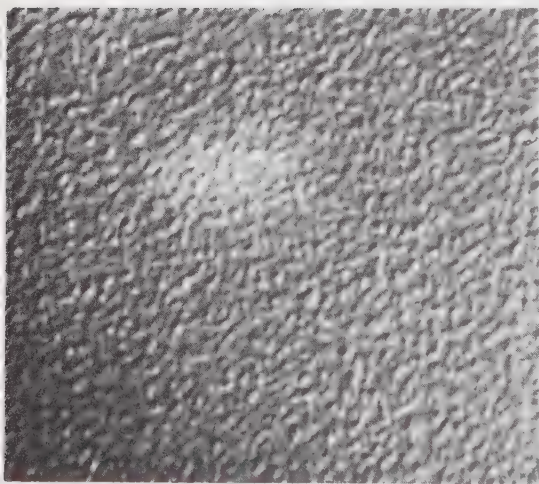
Les deux différents modes de préparation des films (voir chapitre III.1.1) impliquent des différences de structure considérables. Dans le cas de la formation de films par évaporation lente, nous constatons une orientation très

régulière des molécules (fig. 9).

Avec la méthode par évaporation rapide, nous obtenons un film formé de gouttelettes, c'est-à-dire une structure très irrégulière (fig. 10).

Figures 9 et 10

Structures des films contenant 10% de plastifiant^{a)}



Evaporation lente



Evaporation rapide

Microscope électronique. Grossissement 400 fois avec ombrage métallique.

a) Nous tenons à remercier Melle J. Séchaud, Chargé de cours au Département de biologie moléculaire de l'Université de Genève, pour les prises de vue.

III.2.6 Détermination de la perméabilité des films plans à la vapeur d'eau

Avec l'augmentation du nombre de produits filmogènes sur le marché, il est important de pouvoir comparer leurs propriétés protectrices. Une des informations les plus significatives est la perméabilité de l'enrobage à la vapeur d'eau^{88,91,118,126,133,158}. La protection contre l'humidité est certainement la plus importante caractéristique à tester, mais il ne faut pas oublier qu'un enrobage doit également remplir d'autres exigences notamment envers la lumière¹¹⁴ et les gaz¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Ces deux derniers aspects ne sont pas traités dans ce travail, malgré leur grande importance.

III.2.6.1 Théorie générale^{53,116,158,162-168}

La perméabilité d'un film en matière plastique aux gaz et aux vapeurs est un phénomène physico-chimique : il comporte une adsorption (par affinité chimique ou par solubilité) des molécules de gaz ou de vapeur sur la surface du film, suivie d'une diffusion de ces molécules à travers la membrane plastique et, enfin, une désorption à l'autre face du film. Ces films de hauts polymères sont constitués par un enchevêtrement de chaînes, où les espaces lacunaires qu'elles forment laissent diffuser les molécules de gaz ou

de vapeur. Notons que ces "vides" disparaissent constamment pour reparaitre en d'autres endroits du polymère, sous l'effet de son agitation thermique.

L'énergie d'activation de la diffusion des molécules s'opposera aux forces de cohésion des hauts polymères ainsi qu'à la configuration des segments de chaînes. La perméabilité sera, en définitive, la résultante de ces forces.

La quantité de gaz (q) passant perpendiculairement à travers une unité de surface d'une membrane donnée, dans une unité de temps, est proportionnelle au gradient de concentration du gaz (dc) sur la distance parcourue (dx).

Elle s'exprime par la première loi de Fick :

$$q = -D \frac{dc}{dx} \quad (3)$$

D est appelé constante ou coefficient de diffusion (le signe négatif est dû au fait que la diffusion s'effectue dans le sens de la solution concentrée vers la solution diluée).

La quantité de gaz dissoute dans une masse donnée de polymères est directement proportionnelle à la pression partielle exercée par ce gaz. Elle s'exprime par la loi de Henry :

$$c = S \cdot p \quad (4)$$

où c est la concentration et p la pression partielle. S est appelé coefficient de solubilité du gaz dans le polymère.

La perméabilité (P) est égale au produit de la constante de diffusion (D) par le coefficient de solubilité (S).

$$P = D \cdot S \quad (5)$$

Mentionnons cependant que la loi de Henry n'est applicable qu'aux vapeurs et gaz présents en faible quantité dans le polymère.

Il faut s'attendre à ce que la perméabilité à la vapeur dans le système vapeur - film plastique, dépende à la fois de la nature de la vapeur et de la matière plastique, mais aussi des causes extérieures, telles que la température^{53,115,162}.

La nature complexe d'une matière plastique explique les nombreux facteurs qui influencent la perméabilité à la vapeur d'eau^{53,115,169}, tels que :

- symétrie et énergie de cohésion,
- degré de cristallinité,
- similitude entre le polymère et la molécule diffusante,
- plastifiants,
- pigments.

Un grand nombre d'équations basées sur la loi

de Fick ont été utilisées pour calculer la perméabilité d'un film^{125,126,129,153,163}. Higuchi et Aguiar¹²⁹ ont combiné la loi de Fick avec la loi de la solubilité des gaz de Henry. Depuis, de nombreuses études ont été poursuivies pour évaluer les phénomènes de perméabilité à la vapeur d'eau et de sorption et désorption. Dans son travail, Patel¹²⁶ montre que la quantité d'humidité absorbée par le film est faible par rapport à la quantité qui le traverse et peut être négligée dans les évaluations. Même si ce n'était pas le cas, les mesures ne pourraient être effectuées que lorsque la membrane est arrivée à saturation, c'est-à-dire lorsque la quantité d'eau qui passe dans la face proximale est égale à celle qui quitte la face distale. L'exemple de Banker¹²⁵ montre une des représentations les plus fréquentes, basée sur la loi de Fick :

$$R_{WVT} = \frac{W}{A/\Delta c} \quad (6)$$

R_{WVT} = vitesse de passage de la vapeur d'eau (WVT = Water Vapor Transmission).

W = quantité d'eau qui passe à travers le film.

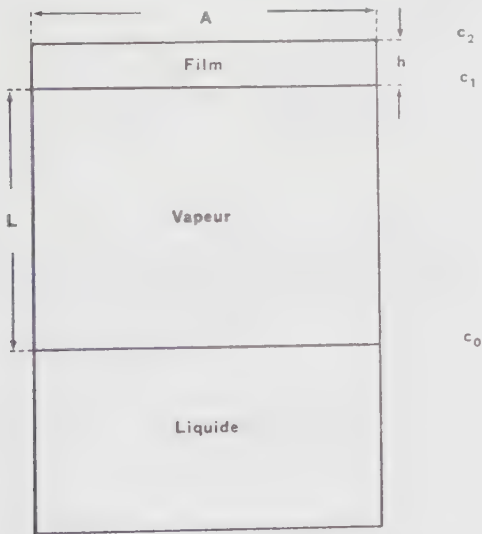
A = surface du film exposé.

Δc = différence de pression (concentration) entre les deux faces du film ($\Delta c = c_1 - c_2$).

Kildsig et coll.¹⁷⁰ ont démontré d'une façon théorique la relation extrêmement intéressante entre la résistance à la perméabilité à la vapeur d'eau et l'épaisseur d'un film. Ils utilisent comme base de leur étude la relation (6) avec le modèle de la figure 11 :

Figure 11

Schéma théorique de la cellule pour la mesure de la perméabilité à la vapeur d'eau, selon Kildsig¹⁷⁰



- A = surface
- h = épaisseur
- L = distance liquide-film
- c_0 = concentration H_2O à la surface du liquide
- c_1, c_2 = concentration H_2O proximale et distale

$$R_{wVT} = \frac{PA\Delta c}{h} \quad (7)$$

R_{wVT} , A , Δc = même signification que dans la formule (6)

h = épaisseur du film

P = coefficient de perméabilité

Le changement de concentration peut être exprimé par la deuxième loi de Fick :

$$\frac{\delta c}{\delta t} = \frac{D \delta^2 c}{\delta x^2} \quad (8)$$

D = coefficient de diffusion de la vapeur d'eau dans l'air.

En conditions quasi stationnaires on peut écrire :

$$\frac{\delta c}{\delta t} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{D \delta^2 c}{\delta x^2} = 0 \quad (9)$$

$$\frac{\delta c}{\delta x} = \text{const.} \quad (10)$$

$$\frac{\delta c}{\delta x} = \frac{c_1 - c_0}{L} \quad (11)$$

L = distance entre liquide et film

c_0 = concentration d'équilibre à la surface de la solution

La quantité d'eau (Q) qui s'évapore du liquide et diffuse à travers le film pendant le temps (t) est donnée par :

$$Q = \frac{-DA t (c_1 - c_0)}{L} \quad (12)$$

Comme D change quand $c_1 - c_0$ varie¹⁷¹, on le remplace par le coefficient de diffusion intégral ($\bar{D}$) :

$$\bar{D} = \frac{1}{c_1 - c_0} \int_{c_0}^{c_1} D(c) \, dc \quad (13)$$

La concentration en vapeur d'eau (c_1) à la surface (A) de la membrane est donnée par :

$$c_1 = c_0 - \frac{QL}{\bar{D} A t} \quad (14)$$

$$\frac{Q}{t} = R_{WVT} \quad (15)$$

$$c_1 = c_0 - \frac{R_{WVT} \cdot L}{\bar{D} A} \quad (16)$$

Si c_2 (concentration distale) est maintenue à 0, $\Delta c = c_1$ d'où

$$\Delta c = c_0 - \frac{R_{WVT} \cdot L}{-\bar{D}A} \quad (17)$$

et en substituant dans la formule (7)

$$\frac{1}{R_{WVT}} = \frac{h}{P\Delta c_0} + \frac{L}{\bar{D}\Delta c_0} \quad (18)$$

On constate donc qu'un graphique avec $\frac{1}{R_{WVT}}$ comme variable dépendante donne une droite ayant pour pente $\frac{1}{P\Delta c_0}$ et $\frac{L}{\bar{D}\Delta c_0}$ comme ordonnée à l'origine.

III.2.6.2 Méthodes de détermination

Les méthodes les plus courantes utilisées dans les travaux de ces dernières années sont données dans le tableau 8.

Tableau 8

*Méthodes utilisées pour la détermination de la perméabilité
à la vapeur d'eau pour des films plans*

Méthodes	Références
Cellule de <i>Patel</i>	91, 112, 116, 152, 172 124, 125, 170, 173
British Standard 3177 (1959)	14, 174
Tappi-Standard Testing Method T 448, M-49	14, 175
Cellule de perméabilité à la vapeur d'eau No 305-7, type Carson ^{a)}	116, 118, 130
Cellule de <i>Higuchi</i>	129
Cellule de perméabilité de Gardner-Park ^{b)}	115
Modèle L 80 ^{c)}	51, 136
Cellule coulométrique	14, 176, 177, 178
IRD infrarouge diffusimètre ^{d)}	14, 170

a) Thwing Albert Instrument Co, Philadelphia 44, Pa.

b) Gardner Laboratory, Inc. Bethesda 14, Md.

c) Dr. G. Lyssy, Zollikon-Zürich, Suisse.

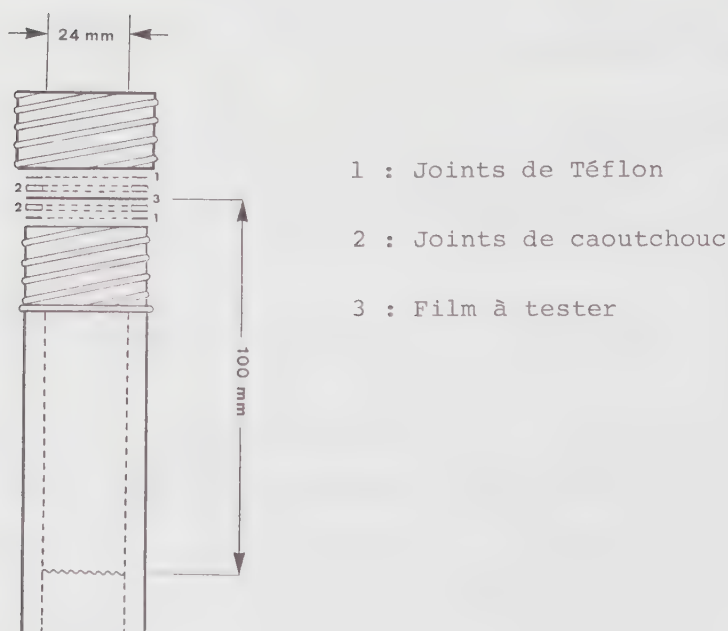
d) Modern Controls Inc., Minneapolis.

III.2.6.3 Mode opératoire

La cellule de diffusion que nous avons employée est semblable à celle utilisée par Patel et coll.¹²⁶. Elle a l'avantage de permettre des essais en parallèle et de donner un grand nombre de résultats en relativement peu de temps. Les caractéristiques sont données dans la figure 12.

Figure 12

Cellule selon Patel¹²⁶ modifiée



25 ml d'une solution saturée de tartrate de sodium sont placés dans chaque cellule et maintiennent une humidité relative de 91% à 30° C.

Ce taux d'humidité correspond à une pression de 28,96 mm Hg, soit $9,2 \times 10^{17}$ molécules/cm³ (selon la loi des gaz parfaits). Il est important de disposer d'une quantité suffisante de solution saturée et de respecter une distance initiale constante (L) entre la solution et le film dans toutes les cellules.

Après avoir fixé le film entre les joints (fig. 12) qui assurent une bonne étanchéité, nous plaçons les cellules dans un dessiccateur à humidité relative < à 3% contenant du chlorure de calcium anhydre. Chaque cellule est pesée sur une balance analytique au début de l'expérience et après des intervalles de temps constants pendant une période de deux cents heures. Comme prévu par la théorie, nous avons observé des relations linéaires pour la vitesse de passage en fonction du temps et pour la résistance à la perméabilité ($1/R_{WVT}$) en fonction de l'épaisseur (18).

Le coefficient de perméabilité (P), qui reflète l'interaction de la vapeur d'eau avec le film et la diffusion à travers celui-ci, peut être déterminé à partir de la pente, c_0 et A étant des constantes. La valeur de l'ordonnée à l'origine $\frac{L}{DAc_0}$ dépend donc de la géométrie du dispositif de mesure de la perméabilité. Comme on peut considérer L constant pendant la durée de l'expérience, il est donc possible de calculer globalement le coefficient de diffusion intégral ($\bar{D}$).

Pratiquement, nous avons déterminé la vitesse (R_{WVT}), sur six échantillons de film, au moyen d'une régression linéaire. Le coefficient de perméabilité (P), le coefficient de diffusion intégral ($\bar{D}$) ainsi que le coefficient (S) sont également calculés au moyen d'une deuxième régression. Le graphique final est tracé par ordinateur digital^{a)}.

III.3 Perméabilité des films plans à une substance médicamenteuse modèle

La perméabilité aux substances médicamenteuses des films plans à base de polymère a été étudiée ces dernières années par plusieurs auteurs^{98,109,156,179-192}. Cependant, on s'aperçoit qu'il n'y a que très peu d'investigations concernant l'influence de la formulation du film, du plastifiant et de la quantité de polymère utilisée lors de la préparation.

III.3.1 Modèle de diffusion

Etant donné la fragilité de nos films, il fallait trouver une cellule de diffusion facile à monter, respectant l'intégrité des membranes. Les premiers essais pour l'étude du transport passif ont été faits avec la cellule de Yotsuyanagi^{156,185} déjà utilisée dans nos laboratoires. Ces essais n'ont pas donné satisfaction. En effet,

a) C.D.C. 3800 (Langage FORTRAN IV).

les membranes à tester se cassaient trop souvent lors du montage de la cellule. Nous avons alors recouru à une cellule mise au point par *Stricker*¹⁸⁶ pour l'étude *in vitro* de la biodisponibilité de médicaments. Après une petite modification, cette cellule, disponible sur le marché^{a)}, nous a permis d'obtenir de très bons résultats.

Le modèle complet contenant cette cellule (fig. 13 et 14) est composé de la façon suivante : d'un côté de la cellule se trouve la phase de soluté à diffuser (principe actif dans le suc gastrique ou intestinal), de l'autre le milieu de diffusion (suc gastrique ou intestinal seul). Ces deux phases sont placées dans des flacons d'Erlenmeyers à bouchons rodés, équipés d'agitateurs magnétiques; elles sont aspirées simultanément par des pompes péristaltiques, chauffées au moyen de deux échangeurs thermiques et conduites à travers la cellule de diffusion. Un troisième et un quatrième circuit permettent de faire à tout moment des prélèvements dans les deux compartiments. Le dosage peut se faire en flux continu ou par prélèvements discontinus.

a) Instrumenten Gesellschaft AG, CH - 8040 Zürich.

Figure 13

Montage du dispositif de diffusion

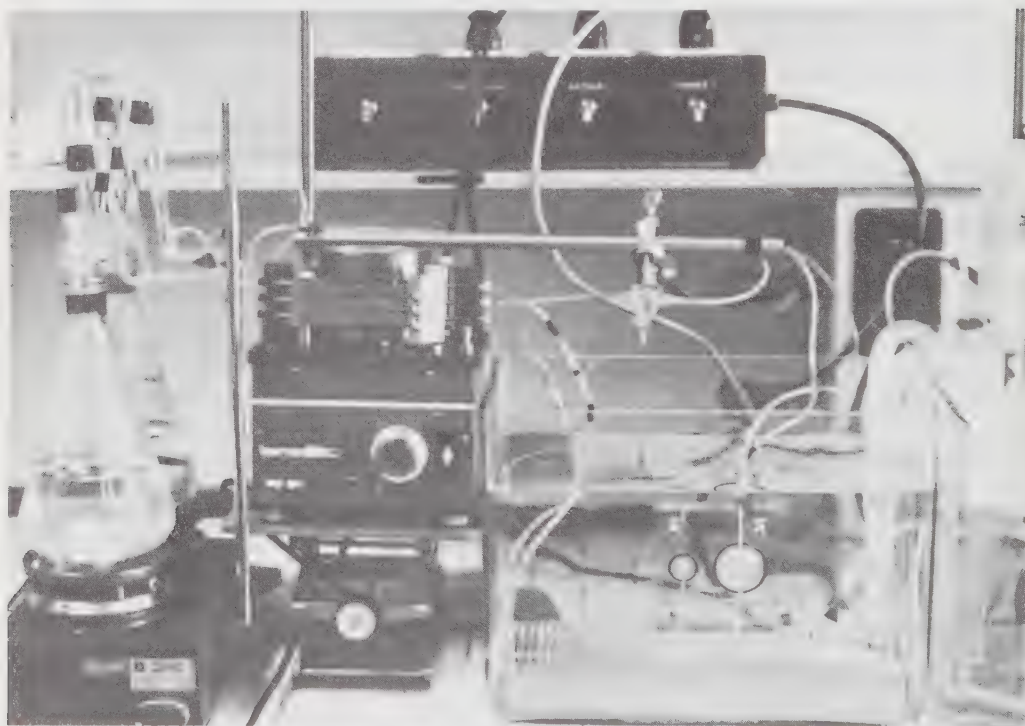
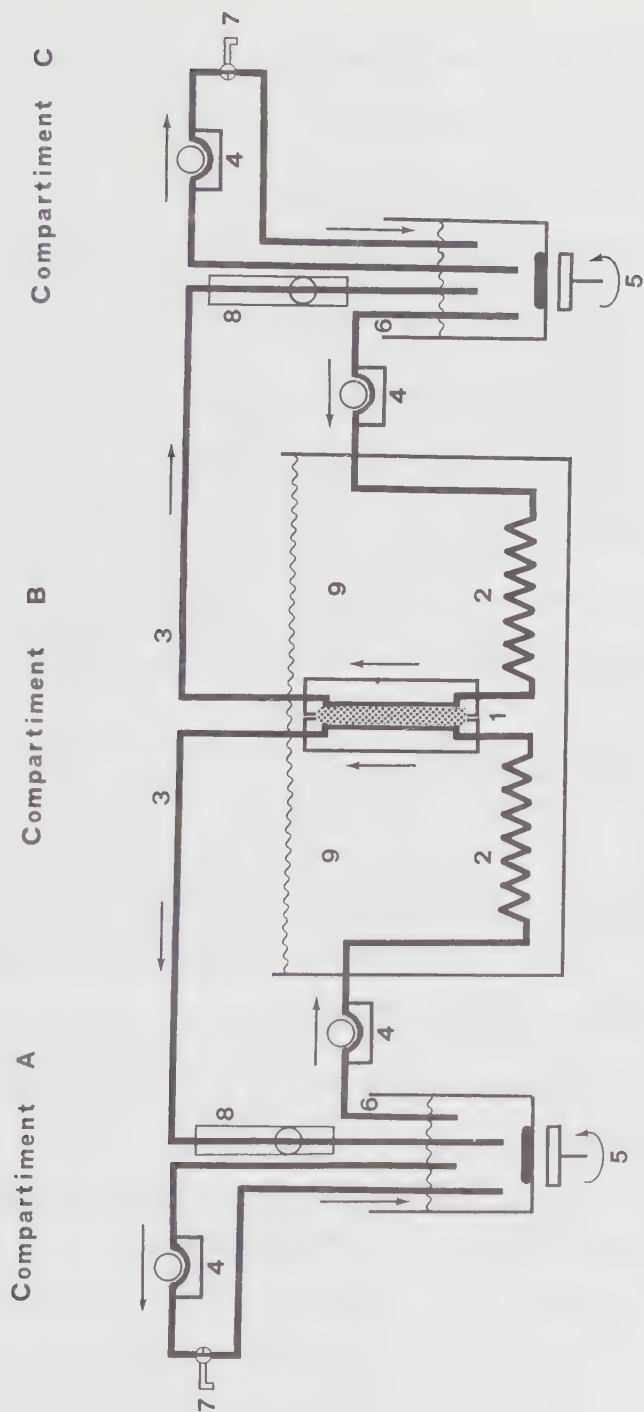


Figure 14
Schéma du modèle de diffusion $10^3, 10^4$



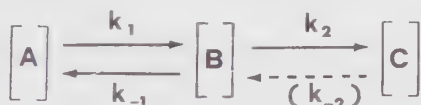
1. Cellule de Sartorius^{a)} :
Surface de diffusion : $12,5 \text{ cm}^2$
Volume de la chambre : $1,6 \text{ ml}^*$
2. Spirale en verre (long. : 400 cm, $\varnothing$ int. : 3 mm)
3. Tuyau Tygon^{b)} ($\varnothing$ 2,79 mm)
4. Pompe Ismatec mp-ge^{b)} à 10 canaux
5. Agitateurs magnétiques (60 tpm)
6. Aspiration avec tube en verre fritté G 1
7. Robinet à trois voies
8. Fluxmètre Type 1000 "Metric" échelle de 3 à 30 ml/min d'eau
9. Bain thermostatisé

* La cellule originale a été équipée d'un deuxième joint pour permettre de poser la membrane à tester exactement au milieu de la chambre.

- a) Instrumenten-Gesellschaft A.G., CH - 8040 Zürich.
- b) Ismatec S.A., CH - 8031 Zürich.
- c) Rotameter Mfg. Co., Croydon, représenté par : Wismer A.G., CH - 8057 Zürich.

III.3.2 Etude théorique du transport à travers une membrane^{185,195-197}

Le transport à travers une membrane s'effectue en deux étapes. Initialement, le principe actif diffuse dans le solvant jusqu'à la surface de la membrane. Puis après établissement d'un gradient de concentration uniforme dans la membrane, la diffusion devient uniforme et constante. Cette dernière est appelée diffusion en régime constant.



[A], [B] et [C] représentent les concentrations dans les compartiments A, B et C (B = membrane). La vitesse de retour de C en B peut être négligée. La vitesse de transport en régime constant étant difficile à réaliser expérimentalement, nous avons recouru au modèle de la vitesse de transport en régime quasi constant; étant donné le gradient de concentration, [A] et [C] ne changent que faiblement en fonction du temps.

Pour décrire le processus de diffusion dans les conditions d'état quasi stationnaire^{109,196-198}, nous utilisons la formule suivante, valable si les volumes des compartiments A et C sont identiques :

$$- \ln \left[\frac{A_0 - 2c}{A_0} \right] = 2CP_a \cdot t \quad (19)$$

En connaissant A_0 (concentration initiale dans le compartiment A), C (concentration dans le compartiment C) et t (temps), il est possible de calculer une pente b qui est égale à $2CP_a$, que nous appellerons constante de perméabilité, caractérisant ici une cinétique de premier ordre. Cette pente a été calculée selon la méthode des moindres carrés au moyen de l'ordinateur^{a)}. Pour que ce mode de calcul soit applicable, il y a certaines exigences à remplir, citées en détail par *Crevoisier*¹⁵⁵.

III.3.3 Substance modèle

Nous sommes conscient de l'importance du choix d'une substance modèle. Néanmoins, il est très difficile de concilier toutes les exigences. L'acide salicylique, souvent utilisé, a été choisi pour notre étude. Voici quelques raisons qui peuvent justifier ce choix :

CDC 3800 du Centre Cantonal Genevois d'Informatique (langage FORTRAN IV).

- très bonne stabilité,
- facilité de dosage en UV sans interférence avec le plastifiant^{a)}
- coût peu élevé,
- pas d'interaction avec les autres adjuvants choisis,
- bonne connaissance de la pharmacocinétique (voir chap. IV.5),
- facilité pour les essais *in vivo*.

Tableau 9

Propriétés physico-chimiques de l'acide salicylique

Poids moléculaire ¹⁴⁵	138,12
Solubilité : (37° C) ^{b)}	
suc gastrique Ph. Helv. VI	2,98 g/l
suc intestinal Ph. Helv. VI	10,23 g/l
Maximum d'absorption λ_{max} .	298,5 nm

a) La Triacétine absorbe en UV jusqu'à 270 nm.

b) Déterminée dans notre laboratoire.

III.3.4 Mode opératoire

Les premiers essais ont été faits avec des membranes contenant 10% de Triacétine, fabriquées selon les méthodes décrites précédemment (chap. III.1.1).

Les membranes découpées à l'aide d'un emporte-pièce (diamètre 50 mm) sont trempées 180 minutes pour les types R et L dans le suc gastrique ou intestinal, pour que le gonflement atteigne un point d'équilibre.

Le film à tester est placé à l'aide d'une pincette entre les deux joints de la cellule (fig. 14). Les deux compartiments sont vissés et la cellule est reliée aux tuyaux d'entrée et de sortie; le tout est immergé dans un bain thermostatisé à $37,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Toutes les solutions sont préparées le jour même avec de l'eau distillée récemment bouillie (1000 ml par compartiment). La concentration de l'acide salicylique est de 10^{-2} M/l dans le suc gastrique ou intestinal Ph. Helv. VI. Il est très important de contrôler chaque jour le débit de la pompe (10 ml/min) et d'éviter la présence de bulles dans le système ou sur la membrane. On déclenche le dispositif d'agitation magnétique et le chronomètre dès que la cellule est remplie. Des échantillons de 3 ml de solution sont prélevés dans le compartiment C à des intervalles déterminés (10 minutes en général) puis dosés

directement au spectrophotomètre^{a)} à 298,5 nm. La solution est reversée dans le compartiment C immédiatement après lecture. Chaque expérience est effectuée trois fois. En raison des faibles changements de concentration dans les compartiments pendant la durée de l'expérience, les dosages ne sont effectués que dans le compartiment récepteur; lors de la dernière mesure, par contre, la concentration est déterminée dans les compartiments A et C. Nous avons contrôlé l'étanchéité absolue de la cellule au moyen de bleu de méthylène et la constance des volumes des deux côtés de la membrane.

III.2.4 Résultats préliminaires

Puisque le coefficient de perméabilité (CP_a) augmente en fonction de la concentration initiale (A_0) (tabl. 10), nous avons en premier lieu déterminé une concentration favorable pour nos essais et l'avons maintenue constante.

a) Perkin-Elmer 139, cuve 1 cm.

Tableau 10

*Acide salicylique dans le compartiment C après deux heures
en fonction de la concentration initiale*

Concentration [M/l]	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}
% conc. initiale	0,01(+0,00)*	0,06(+0,02)	0,21(+0,04)	0,58(+0,03)

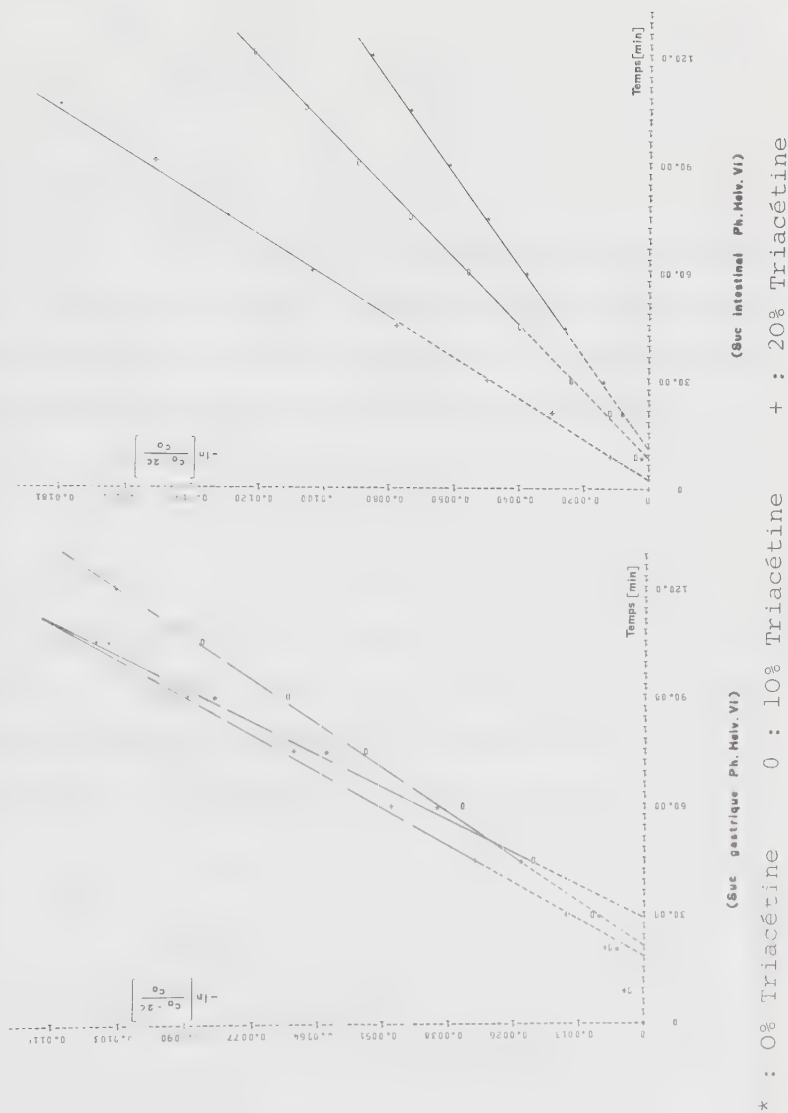
* Les valeurs entre parenthèses expriment les écart-types de la moyenne de deux expériences.

Nous avons retenu la concentration la plus élevée (10^{-2} M/l) pour tous nos essais de diffusion. Dans un deuxième temps, nous avons testé, pour les membranes obtenues par évaporation lente, l'influence du pourcentage de plastifiant (fig. 15). Les membranes contiennent toutes la même quantité de polymère. Le graphique a été tracé au moyen d'un programme d'ordinateur^{a)}. Nous constatons que l'effet du plastifiant sur la perméabilité, pour une substance modèle donnée, est fort différente dans les deux milieux testés. La pente obtenue dans le suc gastrique avec la membrane contenant 10% de plastifiant, est significativement plus faible qu'avec 0 ou 20% de plastifiant. Dans le suc intes-

a) Programme JOLO 501, langage FORTRAN IV sur CDC 3800 du centre d'informatique.

Figure 15

Influence de la concentration du plastifiant sur la diffusion de l'acide saliculaire, en milieu gastrique et intestinal



tinal, la vitesse de passage augmente significativement avec des concentrations croissantes en plastifiant.

III.3.6 Reproductibilité de la perméabilité des

membranes, 200

Nous avons voulu prouver l'absence d'effet de la méthode de préparation de la membrane sur la vitesse de diffusion. Nous avons donc pratiqué un test de parallélisme (tabl. 11) sur la pente b de la droite de régression à partir de trois membranes différentes de même formulation (25-L-10).

Tableau 11

Tests de parallélisme

Membrane No	Estimation de β [mol·min ⁻¹]
1	$1,10326 \cdot 10^{-4}$
2	$1,12153 \cdot 10^{-4}$
3	$1,13052 \cdot 10^{-4}$

$F_{\text{calc.}} = 0,35 < F_{\text{tabl.}} 3,56$ pour $dl = 3,18$ et $P = 0,05$.

La valeur de F nous permet d'accepter l'hypothèse à tester : il n'y a pas de différence significative entre les pentes.

III.4 Résumé

Dans ce chapitre, nous avons vu l'influence des méthodes de préparation, du plastifiant et de l'épaisseur sur le comportement physico-chimique du film libre. Une étude systématique de ces paramètres sera entreprise dans le chapitre V pour élucider de plus près l'importance de chacune des variables prises en considération ainsi que leur éventuelle interaction. Le modèle de diffusion développé nous permet de mettre en évidence l'influence de la membrane sur la vitesse de transport de l'acide salicylique.

Pour se rapprocher davantage de la réalité (forme galénique terminée), nous préparerons un support, sous forme de microgranules contenant de l'acide salicylique, sur lequel nous appliquerons les solutions filmogènes décrites dans le chapitre III. Il sera ainsi possible de trouver d'éventuels parallélismes entre films plans et appliqués.

IV. Préparation et caractérisation de la forme galénique à libération contrôlée²⁰¹

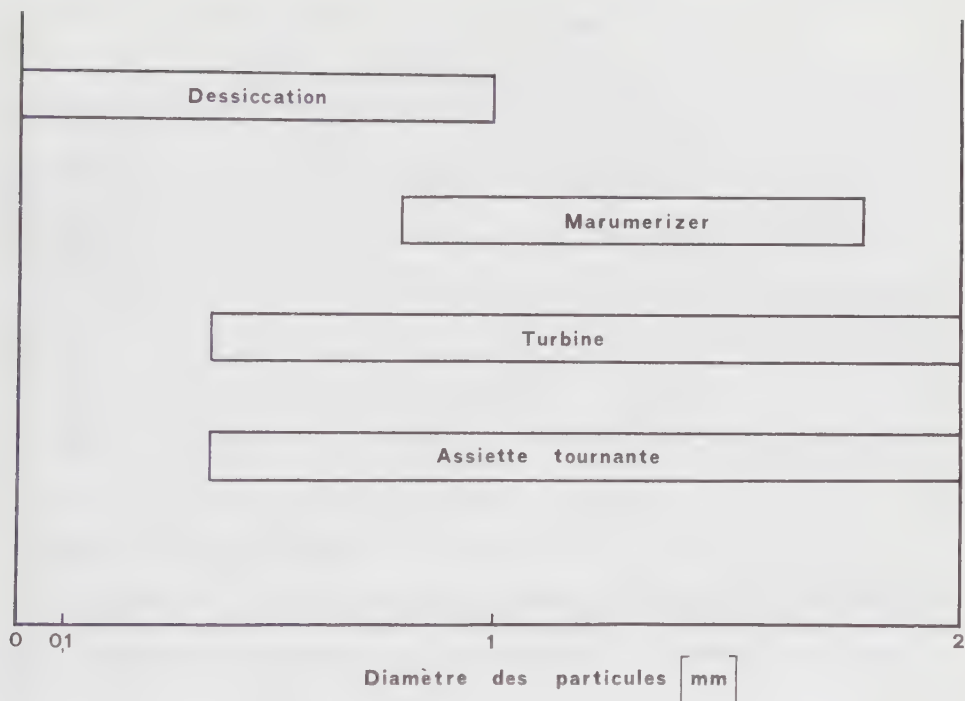
IV.1 Fabrication de microgranules²⁰²⁻²⁰⁸

Les microdragées, microgranules ou pellets n'ont cessé de prendre de l'importance dans le domaine pharmaceutique, surtout pour la réalisation de formes à libération contrôlée. Par des enrobages spécifiques, il est possible de libérer le principe actif d'une façon adéquate^{103, 104, 119, 202}. La nomenclature de cette forme galénique n'est pas claire²¹⁰. Les différents producteurs industriels emploient les termes suivants : Spansule, Granucap, Sequels, Tymcat, Spancaps, Tempules, Space Tabs.

Dans ce travail, nous utiliserons le terme de microgranule. La figure 16 montre les possibilités de fabrication de granules intéressant le domaine pharmaceutique.

Figure 16

Méthodes de production de microgranules²⁰²



IV.1.1 Technique choisie pour la préparation des microgranules

Pour le procédé de sphéronisation, nous avons eu recours à une technique connue sous le nom "Marumerization"^{a)}. Cet équipement très récent se compose de deux

a) Fugii Pandai Co., Ltd., Joto 536 Osaka (Japon) représenté en Europe par Russel Finex Ltd., Russel House, London.

unités, un "extrudeur"^{b)} qui permet de former par extrusion un granulé allongé et un sphéronisateur^{c)} pour l'obtention du produit final, les microgranules^{*}.

Les recherches dans ce domaine ont été poursuivies d'une façon très approfondie, surtout en ce qui concerne les facteurs influençant ce procédé²¹¹⁻²¹⁶.

La méthode se révèle particulièrement intéressante, car il est possible d'incorporer dans une forme galénique solide, avec un liant adéquat, une quantité élevée de principe actif.

IV.1.2 Mode opératoire

Notre objectif est de fabriquer des microgranules d'un diamètre variant entre 0,75 et 1,25 mm, à l'aide du dispositif décrit dans le chapitre précédent.

Guidé par les essais d'autres chercheurs^{211, 216}, nous avons choisi la formule suivante :

-
- b) Extrudeur type EXKS-1.
 - c) Marumerizer type Q-230.

* Nous adressons tous nos remerciements à la Maison Zyma S.A., CH - 1260 Nyon, qui a mis ces appareils à notre disposition.

acide salicylique ^{a)}	8 p
cellulose microcristalline ^{217 b)}	2 p
eau	q.s.

Nous avons varié certaines conditions de fabrication afin d'obtenir un bon rendement en microgranules (tabl. 12). Le mélange de l'acide salicylique et de la cellulose microcristalline est préparé en lit fluidisé^{c)} par charge de 500 g et mouillé par l'eau dans un mélangeur planétaire^{d)}. Lors de la sphéronisation, de l'air chaud^{e)} (environ 70° C) est soufflé dans l'enceinte afin de durcir très rapidement la surface des granules formés. En effet, ceux-ci ont tendance à grossir très rapidement en fonction du temps de sphéronisation. Le produit terminé (fig. 17) est séché par fluidisation^{f)} pendant 30 minutes à 50° C (température à la sortie) avec un débit d'air de 250 m³/h.

a) Siegfried S.A., CH - 4800 Zofingue.

b) Avicel -PH-101, Interchemie A.G., CH - 8047 Zürich.

c) Strea 1, Aeromatic A.G., CH - 4132 Muttenez.

d) Artoflex R.G. 113, S. Aeschbach, CH - 5000 Aarau.

e) Solis 108, 1500 W, Egg, CH - 1227 Carouge.

f) STEF 5 EX, Aéromatic A.G., CH - 4132 Muttenez.

Tableau 12

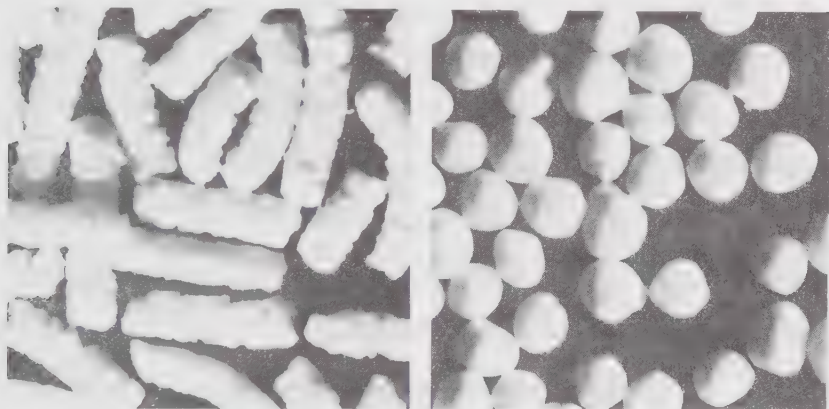
*Conditions de travail pour la fabrication de microgranules
par extrusion et sphéronisation*

	A	B	C	D
Acide salicylique	8 P	8 P	8 P	8 P
Avicel	2 P	2 P	2 P	2 P
Eau	4 P	7 P	6 P	5,5 P
Tamis d'extrusion [mm]	1	1	1	1
Charge d'extrusion [g]	500	500	500	500
Vitesse de rotation de l'extrudeur [tpm]	38	38	30	30
Refroidissement	-	+	+	+
Longueur des granu- lés [mm]	~10	~50	~50	~30
Temps de sphéronisation [sec]	20	15	20	20
Charge de sphéronisation [g]	250	250	250	250
Chauffage	-	-	-	+
Granulométrie [%]				
> 1,25 mm	0	46	32	12
1 - 1,25 mm	2	31	41	39
0,75 - 1,0 mm	21	19	18	31
< 0,75 mm	77	4	9	18
Rendement en microgra- nules entre 0,75 et 1,25 mm [%]	23	50	59	70

Figure 17

Pellets et microgranules obtenus selon procédé D (tabl. 12)

Stéréomicroscope IV, Carl Zeiss



Il est en effet très facile de fabriquer

L'enrobage en lit d'air fluidisé ou par fluidisation est une technique très récente dans la production pharmaceutique. Elle présente de très grands avantages par rapport à la turbine^{219,220}. L'étude des appareils à lit d'air remonte cependant à plusieurs décennies. Certains de ces travaux sont restés au stade de la mise au point, alors que d'autres ont trouvé une application industrielle et ont souvent fait l'objet de brevets²²¹. Lefort des ¹³⁴ a étudié l'évolution des appareils et leur application pour les enrobages en technologie pharmaceutique. Les appareils actuellement sur le marché sont tous inspirés du premier modèle de laboratoire de Wurster^{18,222}, utilisé dans des

buts pharmaceutiques.

*Singiser et Lowenthal*²²³, *Ritschel*²²⁴, *Caldwell et Rosen*²²⁵, *Dittgen et coll.*²²⁶, *Robinson, Grass et Lantz*²¹, ont développé des systèmes basés sur des principes semblables. Cependant, ils nécessitent tous des charges assez considérables, ce qui rend extrêmement difficile la mise au point des procédés de fabrication. C'est seulement au cours de ces dernières années que *Wolkoff, Pinchuk et Shapiro*²²⁷, *Gröning*²²⁸, *Rouiller et coll.*^{229, 230} ainsi que quelques autres²³¹⁻²³³ ont fait des essais d'enrobages à petite échelle.

Actuellement, il existe sur le marché européen deux appareils, l'Aeromatic Strea-1^{a)} et l'Uni-Glatt^{b)} qui permettent de travailler avec des charges voisines du kilogramme.

Pour nos essais, nous avons eu recours au modèle Aeromatic Strea-1, seul appareil disponible dans le commerce au début de ce travail.

IV.2.1 Description de l'appareil utilisé

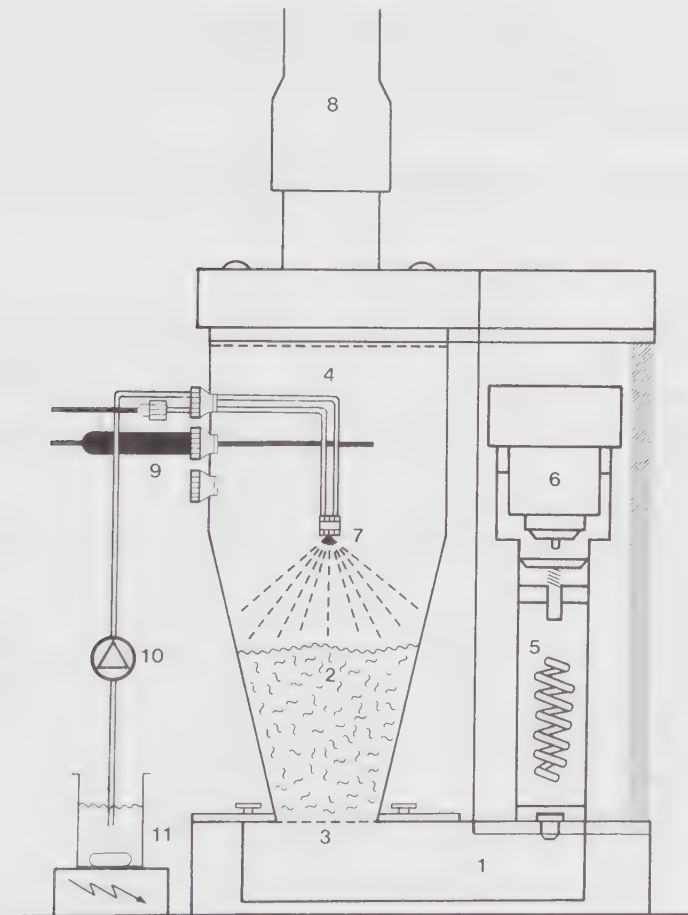
Le schéma ci-dessous (fig. 18) représente l'appareillage utilisé; les caractéristiques mentionnées plus loin sont celles données par le constructeur.

a) Aeromatic A.G., CH - 4132 Muttensz.

b) Glatt, 70859 Haltingen, BRD.

Figure 18

*Schéma de l'appareil à lit f'air fluidisé Aeromatic,
modèle Strea-1*



- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 1. Bâti | 7. Buse |
| 2. Colonne en plexiglas (env.12 l) | 8. Aspiration |
| 3. Plaque perforée | 9. Sonde thermométrique |
| 4. Filtres | 10. Pompe |
| 5. Corps de chauffe | 11. Récipient thermosta- |
| 6. Ventilateur | tisé |

Données techniques de l'appareillage

Dispositif de ventilation :

- moteur : 800 Watts
- pression statique : 500 mm H₂O
- volume maximum d'air : 2 m³/min

Dispositif de chauffage :

- puissance calorifique : 2400 Watts (80° C)
- thermostat : 20 - 110° C

Dispositif de nébulisation :

- buse à 2 sorties en acier 304 modifiée par arasage du cône
- pompe péristaltique Guldener Vario Perpex II^{a)}
- tuyau Viton^{b)}, diamètre intérieur 3,0 mm, diamètre extérieur 5,0 mm
- agitateur magnétique - thermostat
- pression fournie par le compresseur cité ci-dessous

Air comprimé :

- compresseur Grosco^{c)}, modèle Q216 LS (triphasé)
- puissance : 3 CV
- débit effectif : 17,8 m³/h
- réservoir : 300 l
- 2 détendeurs-séparateurs de liquide

a) Werner Meyer, CH - 6000 Luzern.

b) LKB-Produkter AB, Suède, représenté par Werner Meyer.

c) Brunner S.A., CH - 1211 Genève.

Equipement de contrôle :

- appareils de mesure de la pression (en mm H₂O) au niveau de la plaque perforée et des filtres
- mesure du flux d'air (en m³/h)
- sondes mesurant la température du flux d'air (0 - 120° C) à l'entrée et à la sortie de la cuve
- thermomètre Mettler TM15^{d)} muni d'une sonde TM104 destinée à mesurer la température dans les microgranules en suspension
- enregistreur Labographe E 478 Metrohm^{e)} .

d) Mettler A.G., CH - 8606 Greifensee.

e) Metrohm A.G., CH - 9100 Herisau.

IV.2.2 Premiers essais d'enrobage

Afin d'évaluer le champ de travail possible, nous avons procédé à des essais dans les conditions extrêmes de l'appareil (température de nébulisation, pression de nébulisation, vitesse de nébulisation et charge). Ces limites pour l'enrobage des microgranules sont données dans le tableau 13.

Tableau 13

Conditions de travail en lit fluidisé

Charge	500 - 750 g
Pression de nébulisation	2 - 4 kg/cm ²
Vitesse de nébulisation	25 ml/min
Température au niveau de la charge lors de la nébulisation	25 - 65° C
Flux d'air	50 m ³ /h
Résistance sur la plaque perforée	100 mm H ₂ O

En dehors de ces limites, l'opération échoue : les microgranules collent les uns aux autres ou la buse se bouche.

Nous avons choisi la technique de nébulisation à contre courant, qui donne de bien meilleurs résultats au point de vue homogénéité de l'enrobage. Celle-ci a été contrôlée sous le stéréomicroscope.

IV.3 Détermination de la vitesse de libération du principe

active

Les méthodes de dissolution proposées dans la littérature sont tellement nombreuses que nous nous limiterons à quelques références de base²³⁴⁻²⁴⁵ qui nous ont été utiles lors de la mise au point de notre modèle.

Le dispositif de dissolution en flux continu, développé dans notre laboratoire pour l'étude de comprimés, a été adapté pour la mesure de la libération de l'acide salicylique à partir des microgranules (fig. 19 et 20).

Figure 19

Photo de l'ensemble du modèle de dissolution

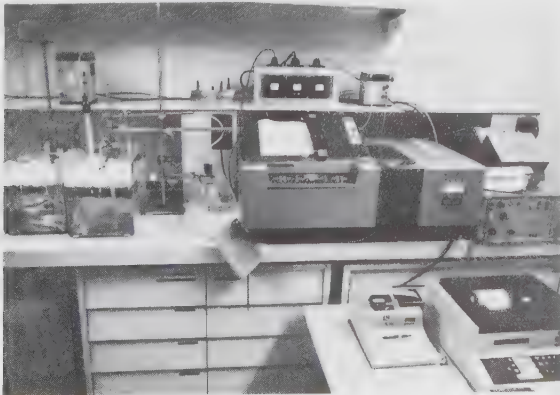
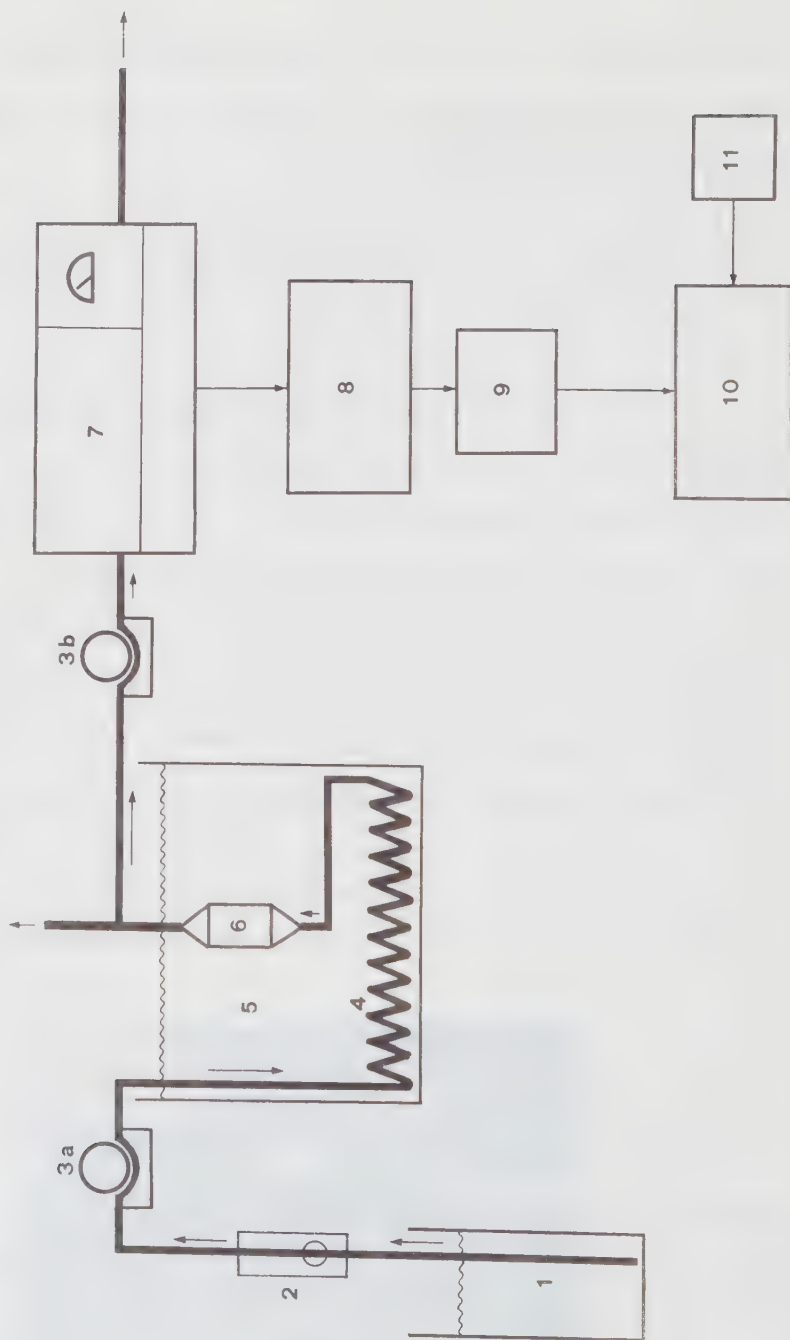


Figure 20



1. Réserve de solvant (30 l).
2. Fluxmètre^{a)} : Metric 5.1 P pour le contrôle de la pompe péristaltique.
- 3a. Pompe péristaltique Perpex II^{b)}, à 1 plateau (25 ml/min, $\varnothing$ int. tuyau de silicone : 3 mm).
- 3b. Pompe péristaltique Perpex^{b)} (3 ml/min, $\varnothing$ int. tuyau de silicone : 1,03 mm).
4. Echangeur thermique en verre (400 cm, $\varnothing$ int. : 3 mm).
5. Bain-marie.
6. Cellule (voir fig. 19).
7. Spectrophotomètre à double faisceau, Perkin Elmer 402^{c)}, épaisseur de la cuve : 0,5 cm.
8. Intégrateur^{d)} : Infotronics Mod. CRS 108.
9. Imprimante^{d)} : Victor Digit-Matic Mod. 12-8-122.
10. Calculatrice^{e)} : Diehl Combitron S.
11. Lecteur de programme^{e)} : Diehl Dilecteur.

a) EGC Elliot Process Instr. Ltd. England, représenté par Wisag, CH - 8057 Zürich.

b) Meyer, CH - 6000 Luzern.

c) Perkin Elmer A.G., CH - 8008 Zürich.

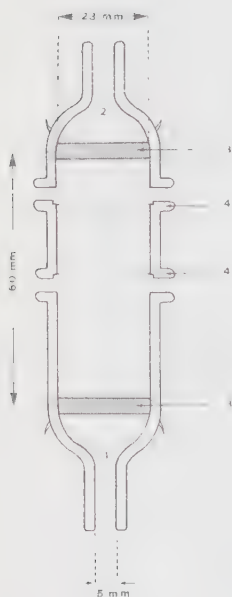
d) Infotronics Corp. A.G., CH - 6300 Zoug.

e) Ghielmini S.A., CH - 1227 Carouge.

La cellule en verre (fig. 21), inspirée de celle décrite par *Langenbucher*^{24c} comporte trois parties; les éléments supérieur et inférieur sont munis d'un verre fritté (G_1). Deux tamis (12 mesh) sont fixés à la pièce centrale. L'ensemble est maintenu avec trois ressorts. Les microgranules sont placés sur le tamis inférieur et sont légèrement soulevés par le flux de solvant à $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$; celui-ci est amené à l'aide d'une pompe péristaltique réglable et contrôlé au moyen d'un fluxmètre. Cette disposition nous permet de travailler en "sink conditions".

Figure 21

Schéma de la cellule utilisée



1 : Entrée de la cellule

2 : Sortie de la cellule

3 : Verre fritté G_1

4 : Tamis 12 mesh

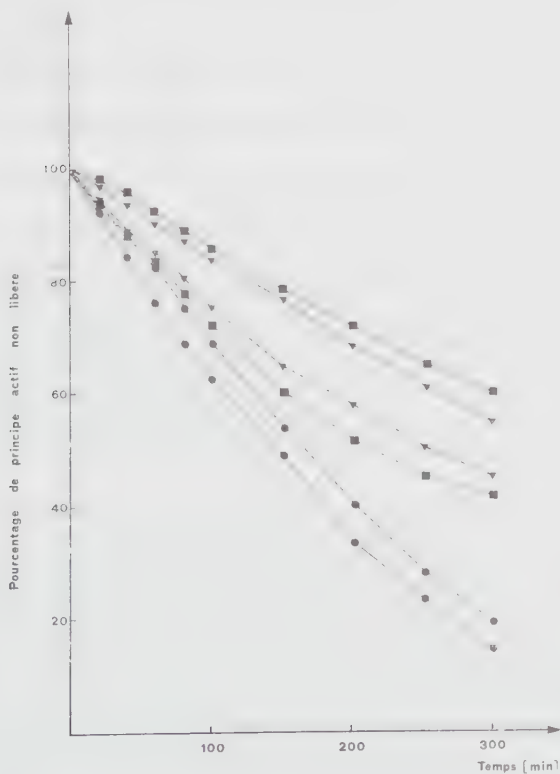
Une partie de la solution quittant la cellule est pompée à travers une cuve de mesure de 0,5 cm placée dans un spectrophotomètre travaillant à une longueur d'onde constante (298,5 nm). L'absorption est enregistrée en continu. L'intégrale de ces courbes est obtenue par un inté-

grateur relié au spectrophotomètre. Une calculatrice est programmée pour calculer directement à partir des valeurs de l'intégrateur la quantité totale de substance libérée (mg et %) en fonction du temps.

Nous donnons ci-dessous des exemples de profils de dissolution.

Figure 22

*Influence de la concentration en plastifiant sur la
vitesse de dissolution*



— Suc gastrique

--- Suc intestinal

■ : 0% Triacétine

▼ : 0,9% Triacétine

● : 9,1% Triacétine

IV.4 Linéarisation du profil de dissolution (RRSW)

Lors du développement d'un médicament, il est particulièrement important de limiter les essais *in vivo*, étant donné leur prix et leur durée. Lors d'essais *in vivo* de formes nouvelles censées répondre au mieux aux exigences des cliniciens, il est nécessaire de pouvoir simuler au laboratoire les taux plasmatiques, théoriques. Pour permettre une telle simulation, on aura recours à une analyse mathématique des courbes de dissolution. En effet, les courbes obtenues à partir de microgranules enrobés montrent toutes une forme sinusoïdale plus ou moins prononcée. Toutes les lois phénoménologiques proposées dans la littérature²⁴⁷⁻²⁵¹ que nous avons testées ne donnent cependant pas satisfaction.

Par contre, il est apparu dernièrement que la fonction mathématique originalement proposée par Rosin, Rammler et Sperling²⁵² et plus tard par Weibull²⁵³, parfois abrégée par RRSW, permet de mieux décrire le profil de dissolution. A la suite de deux publications récentes^{254,255}, il nous a semblé intéressant, dans le cas d'une forme galénique à libération contrôlée, de disposer d'un moyen pour comparer les différentes formes galéniques ainsi que de pouvoir tester la reproductibilité du profil de libération au cours de plusieurs charges successives.

Pour la vitesse de libération, la fonction RRSW peut s'écrire sous la forme suivante :

$$R = 100 - Q = 100 \cdot \exp \left[- \frac{(t - \tau_0)^b}{a} \right] \quad (20)$$

où :

R = pourcentage de principe actif non libéré, obtenu par différence entre la quantité initiale et la quantité Q libérée au temps t.

b = paramètre de pente

a = paramètre d'échelle

τ_0 = paramètre de localisation.

Ainsi, pour le traitement de données de dissolution de formes solides, *Langenbucher*²⁵⁴ propose une méthode simplifiée consistant à déterminer graphiquement ou par régression les paramètres d'échelle (a) et de pente (b) et par la méthode des moindres carrés le paramètre de localisation (τ_0).

Pour leur part, *Behr et coll.*²⁵⁵ interprètent les essais de dissolution de formes solides et semi-solides au moyen d'une régression linéaire, sans tenir compte du paramètre de localisation. Ils utilisent la formule 20 sous la forme logarithmique en posant $\tau_0 = 0$.

$$\ln \left[- \ln \left(\frac{100-Q}{100} \right) \right] = b \ln t - b \ln a \quad (21)$$

Par la suite, il s'est révélé extrêmement intéressant de disposer d'une méthode permettant de déterminer le paramètre de localisation (τ_0)^{254, 256}. Comme alternative de la méthode de calcul de ces trois paramètres proposés par *Langenbucher*²⁵⁴, nous avons eu recours à la méthode de la vraisemblance maximale^{257, 258}. Nous avons utilisé l'équation 20 lors de l'estimation des paramètres. Sous l'hypothèse d'une distribution normale d'erreurs (σ_i), la probabilité totale (P) pour que la fonction (f) à n paramètres (c) et j variables (x) corresponde à m points expérimentaux (y_i) est appelée la vraisemblance maximale; elle est exprimée par :

$$P = \prod_{i=1}^m p_i \quad (22)$$

où

$$p_i = \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \exp \left[- \frac{1}{2} \frac{y_i - f[c_1, c_2 \dots c_n; x_{1i}, x_{2i} \dots x_{ji}]^2}{\sigma_i^2} \right] \quad (23)$$

En pratique, il est plus simple de traiter la forme logarithmique de P :

$$\ln P = W = K - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \left[\frac{y_i - f(c_1, c_2 \dots c_n; x_{1i}, x_{2i} \dots x_{ji})^2}{\sigma_i^2} \right] \quad (24)$$

qui peut être condensée dans l'expression suivante :

$$W = K - \frac{1}{2} \chi^2 \quad (25)$$

Dans notre cas, les dérivées des équations qui permettent de situer la valeur maximale de W ne sont pas linéaires. C'est pour cette raison que nous utilisons une méthode itérative sur ordinateur. Le programme MINUITS²⁵⁹ a) de la bibliothèque des programmes du CERN, permet une minimisation de la fonction du χ^2 , ce qui revient à une maximisation de la fonction logarithmique de la vraisemblance, K étant indépendant des paramètres recherchés. La méthode itérative de la vraisemblance maximale nous oblige à fixer les valeurs de R à 100% dans le cas où t est inférieur ou égal à τ_0 , en raison du comportement mathématique de la fonction exponentielle (RRSW).

a) Nous tenons à remercier le Dr C. Revillard, de la Division d'Informatique Médicale et Hospitalière (Hôpital Cantonal de Genève) et Mlle N. Magnenat de l'Institut de Chimie Physique, pour l'adaptation du programme MINUITS sur l'ordinateur CDC 3800 (langage FORTRAN IV).

Nous indiquons dans ce travail les valeurs des paramètres obtenus avec la méthode de la vraisemblance maximale et de la régression linéaire (méthode des moindres carrés).

Comme la relation est doublement logarithmique, le coefficient de corrélation r est forcément très élevé. *Czarnecki et coll.*²⁶⁰ proposent dans une publication récente d'utiliser à la place de r la somme des carrés de la différence en % entre la valeur expérimentale et la valeur calculée.

La pente b de la fonction (21) fournit une indication sur la forme de la courbe et situe le profil de dissolution dans le système RRSW. De plus, le programme établi calcule la valeur statistique s_b , qui permet de comparer les pentes.

A titre d'exemple, nous donnons les profils de dissolution dans le suc gastrique (9,1% de plastifiant, 31,2 g de polymère/kg de microgranules) calculés selon les deux méthodes décrites (fig. 23 et 24).

Figure 23

Dissolution dans le suc gastrique (9,1% plastifiant)

(Vraisemblance maximale)

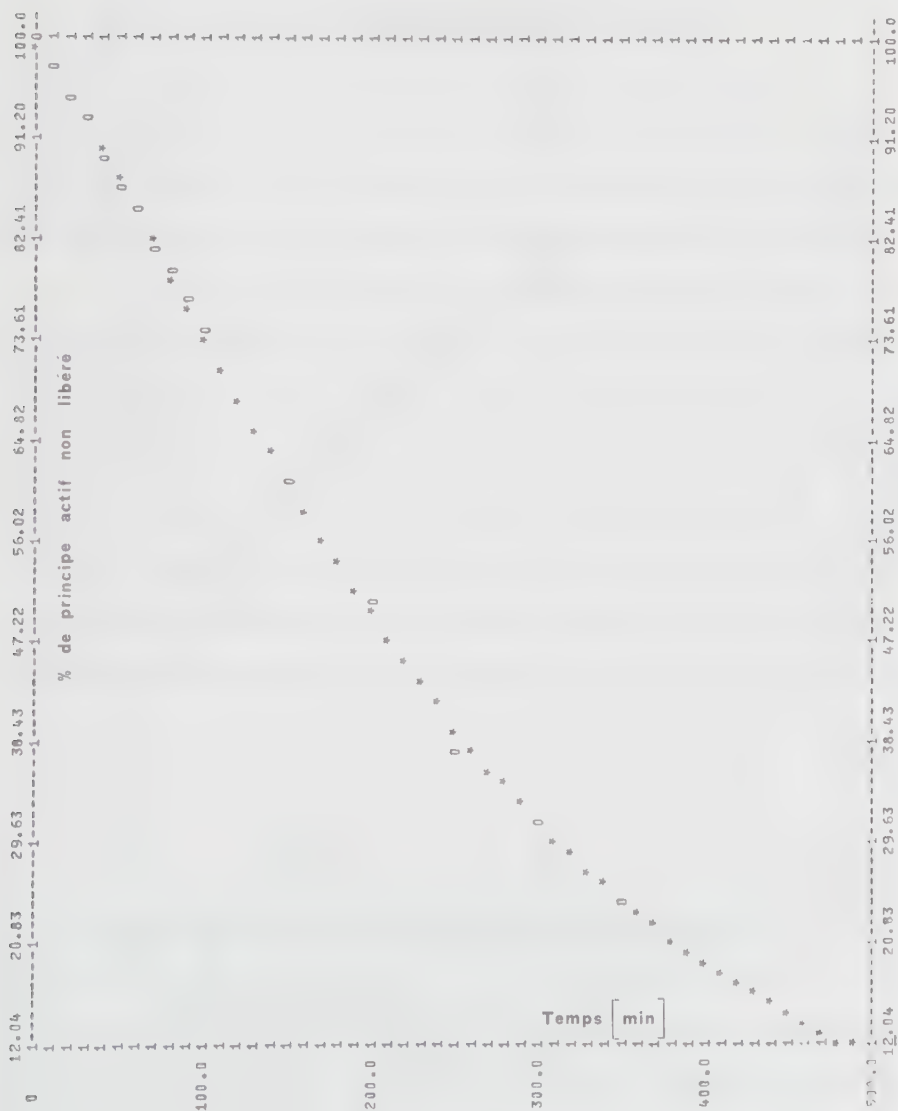
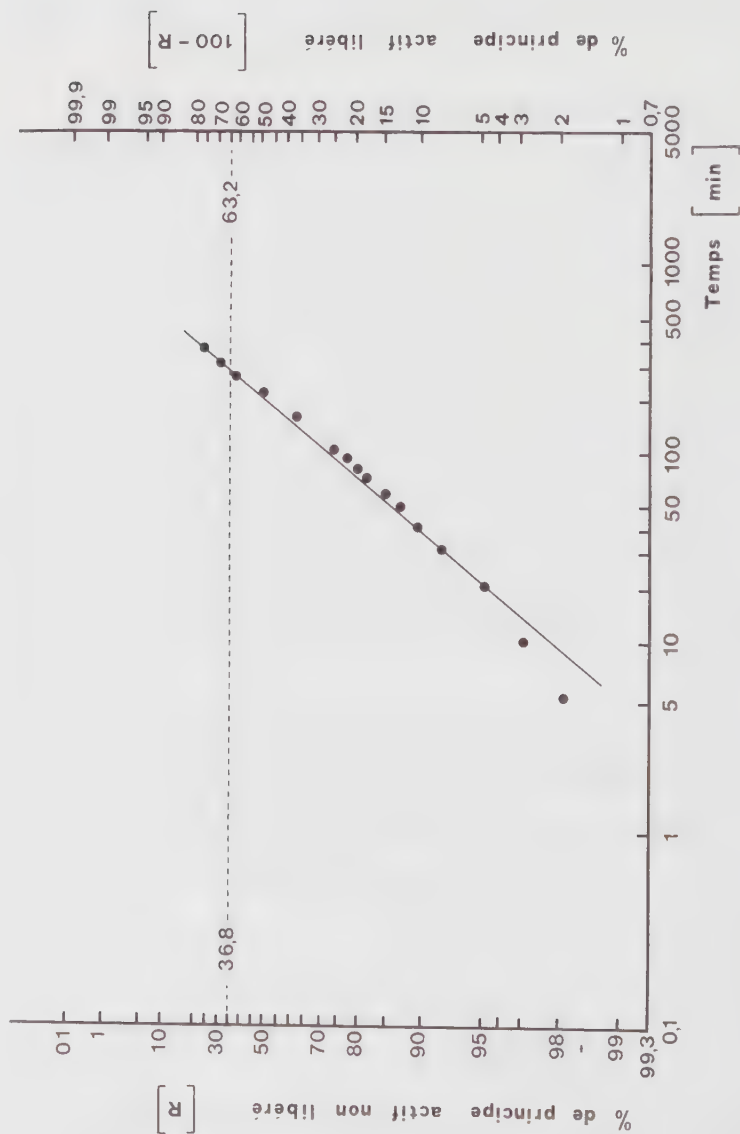


Figure 24

Dissolution dans le suc gastrique (9,1% plastifiant)

(Régression linéaire)



● : Valeurs observées

De plus, il est particulièrement intéressant de donner la valeur de $T_{63,2\%}$, c'est-à-dire le temps qui est nécessaire pour libérer 63,2% du principe actif²⁵⁴.

$$\text{Si } -\ln \left[\frac{100-Q}{100} \right] = 1, \quad Q = 63,2.$$

$T_{63,2\%}$, calculé par ordinateur, trouve de plus en plus d'applications. Pour la méthode de la vraisemblance maximale, le programme MINUITS permet de calculer par une sous-routine les paramètres et les erreurs correspondantes (fig. 23).

En analysant les deux graphiques (fig. 23 et 24), on constate que la méthode de la vraisemblance maximale permet de décrire à l'aide des trois paramètres a , b et τ_0 le profil intégral de dissolution, y compris la phase initiale. En ne tenant compte que de deux paramètres, on ne peut pas considérer les valeurs théoriques pendant les 10 à 30 premières minutes. Pour cette raison, nous utiliserons la première méthode pour la simulation des taux plasmatiques.

IV.5 Simulation de taux plasmatiques^{261,262}

Nous avons montré dans le chapitre précédent qu'il est parfaitement possible de décrire mathématiquement le profil de dissolution de la forme galénique dans le suc gastrique et le suc intestinal. En connaissant la pharmacocinétique du principe actif²⁶³⁻²⁶⁵, nous pouvons donc faire une approche par ordinateur des niveaux plasmatiques en

fonction du temps^{266,267}. Cette simulation donne une image idéalisée; d'une part, les valeurs pharmacocinétiques pour l'acide salicylique varient fortement selon les auteurs²⁶⁸⁻²⁷⁴; d'autre part, nous ne disposons pas de données de l'absorption du principe actif à différents niveaux du tube digestif. Certes, l'acide salicylique n'est pas un principe actif idéal du point de vue pharmacocinétique pour réaliser une forme à libération contrôlée, sa demi-vie biologique étant relativement élevée (3,0 à 6,2 h suivant les auteurs). Cependant, selon *Ritschel*²⁷⁵, seul un médicament avec une demi-vie supérieure à 8 heures ne devrait pas faire l'objet d'une telle forme galénique. Selon le même auteur, les principes actifs avec une demi-vie de 4 à 6 heures sont même particulièrement favorables pour le genre d'administration.

Pour notre exemple de simulation^{a)}, nous recourons au modèle à un compartiment développé par *Rowland et coll.*²⁷⁶ et repris plus tard par *Robinson et Eriksen*²⁷⁷. Les données utilisées sont les suivantes : le principe actif est éliminé uniquement par voie urinaire; la vitesse d'absorption est $k_a = 3,18 \text{ h}^{-1}$ et celle d'élimination $k_e = 0,18 \text{ h}^{-1}$; de plus, le passage du tractus gastrique au tractus

a) Nous tenons tout particulièrement à remercier M.

P. Guitard, de la Maison Sandoz SA, Bâle, qui a écrit le programme de simulation sur ordinateur Hewlett Packard (langage BASIC).

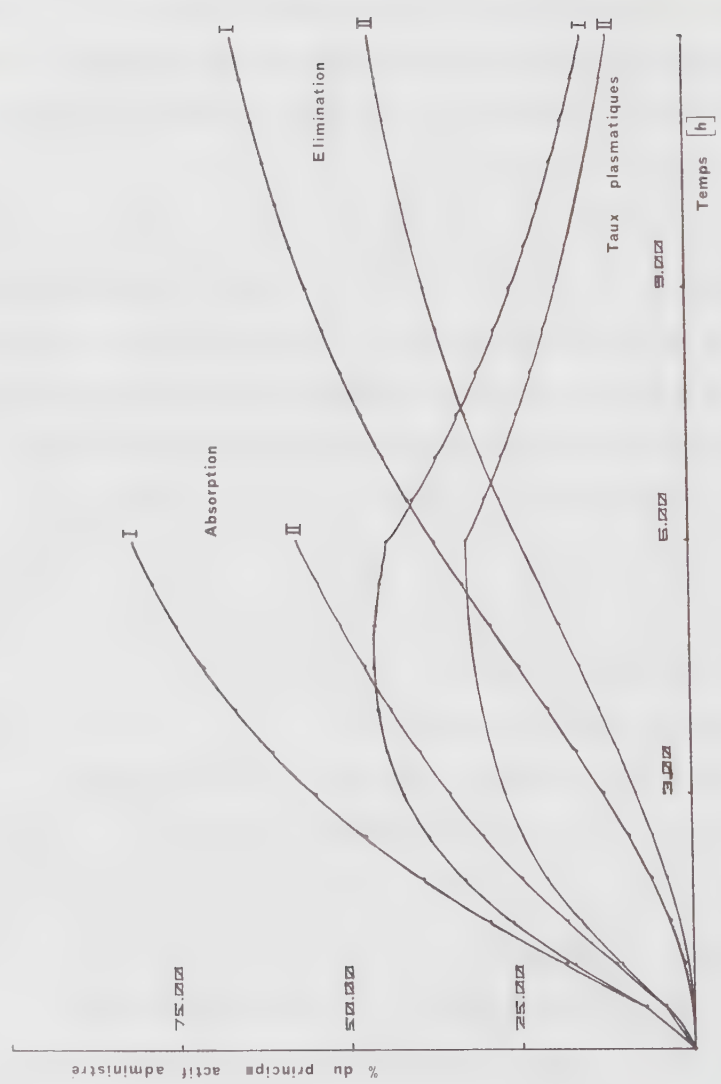
intestinal est simulé après deux heures, entraînant le changement correspondant du profil de dissolution. Le médicament est supposé rester disponible pour l'absorption pendant 6 heures. La dose initiale de médicament non enrobé est supposée être disponible dès son ingestion. Les quantités administrées, absorbées et éliminées sont exprimées en pour-cent.

Sur la figure 25, nous essayons de démontrer l'influence du plastifiant sur les taux plasmatiques simulés, pour un enrobage effectué en lit fluidisé. On constate que la disponibilité des deux formes est fort variable. La forme II, avec un faible pourcentage de plastifiant, libère d'une façon incomplète le principe actif; par contre, une augmentation de Triacétine semble améliorer très nettement la libération pendant les six heures de résorption. Le taux plasmatique maximal de la forme I est 50% plus élevé que celui de la forme II.

La figure 26 montre l'influence de la quantité de polymère sur la vitesse de libération. Pour les paramètres de l'enrobage, il faut se référer à la page 127 (voir lots de fabrication 61 - 64). La simulation a été effectuée avec des mélanges de microgranules enrobés et non enrobés (70% + 30%). L'influence de l'épaisseur du film sur la libération est assez grande entre les formes I et II. L'effet de retardement ralentit fortement avec l'augmentation de l'épaisseur. Pour réaliser une diffusion encore plus

Figure 25

Simulation pharmacocinétique en fonction de la concentration en plastifiant



I : Enrobage contenant 9,1% de Triacétine (lot 32)

II : Enrobage contenant 0,9% de Triacétine (lot 24)

Figure 26

Simulation pharmacocinétique en fonction de la quantité de polymère

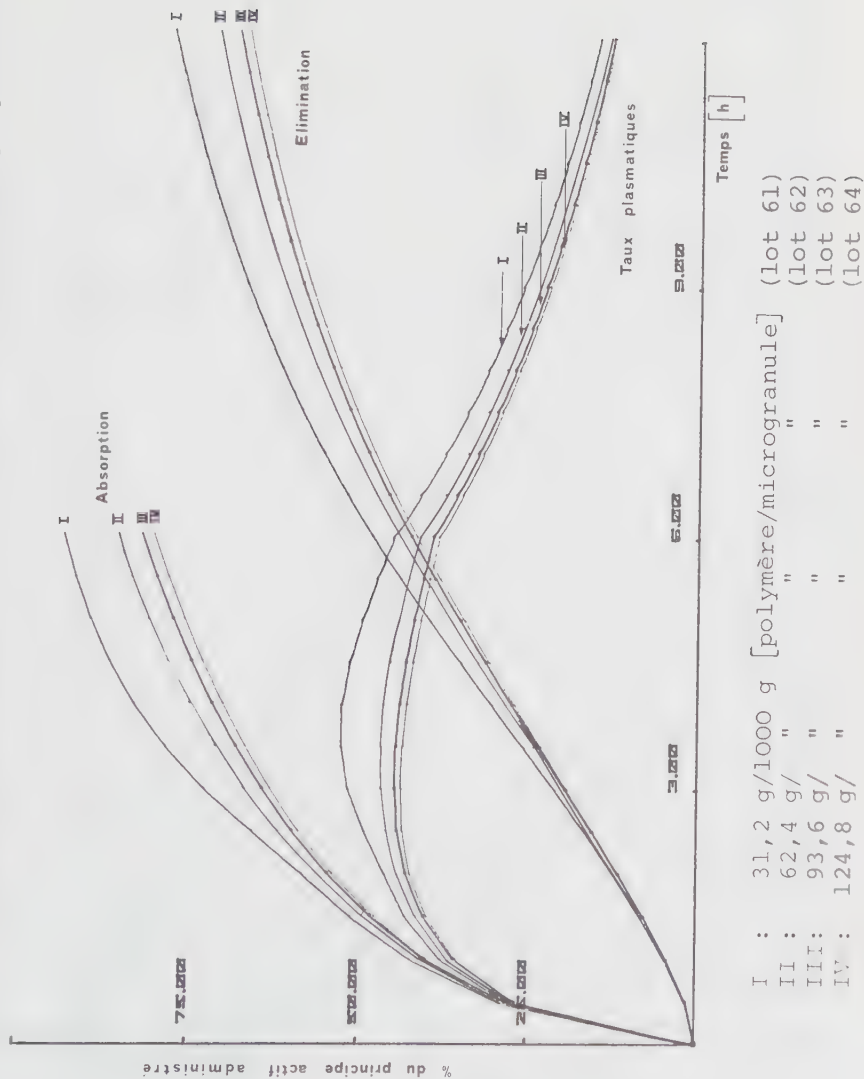


Figure 27
Simulation pharmacocinétique en fonction du pourcentage de



I : 10% de microgranules non enrobés
 III: 30% " " " "
 II : 20% de microgranules non enrobés
 IV : 40% " " " "

lente, il faudrait alors recourir à un polymère moins perméable (page 27).

La figure 27 indique les taux plasmatiques pour le lot de fabrication 21. Nous voulons décrire l'influence du pourcentage de produit non enrobé (10 - 40%), donc disponible immédiatement, dans une forme galénique à action prolongée. La simulation par ordinateur nous permet en très peu de temps de trouver une forme théorique qui répond aux exigences d'une bonne thérapie.

IV.6 Conclusion et résumé

Dans la littérature^{280,281}, on décrit souvent la libération contrôlée de principes actifs à partir de formes galéniques au moyen d'une loi de premier ordre. Jecklin²⁸² explique dans sa thèse, pour des médicaments à libération contrôlée par la diffusion, que la forme sinusoïdale de la courbe convient le mieux à l'observation *in vitro*. L'aspect mathématique de ces profils n'a pas été étudié par cet auteur, ce qui nous a incité à chercher une possibilité de traitement mathématique des valeurs de libération. Ces résultats ont permis de simuler des taux plasmatiques dans un modèle pharmacocinétique à un compartiment sur ordinateur digital.

Il ne faut cependant pas oublier qu'une méthode *in vitro*, aussi perfectionnée soit-elle, ne peut

simuler les conditions physiologiques réelles ^{283,284}.

Au niveau de la recherche, le test *in vitro* permet de caractériser et sélectionner les formes galéniques à tester et de connaître les diverses influences sur la libération. Enfin, c'est un moyen de contrôle de la reproductibilité et de la qualité en cours de fabrication.

Les tests décrits pour les différentes membranes planes offrent également un moyen valable d'étudier les phénomènes au stade précédant la mise au point technologique. Il nous a semblé intéressant d'évaluer par la suite l'importance des diverses influences technologiques sur les phénomènes de libération et de diffusion, ce qui va faire l'objet du cinquième chapitre.

V. *Facteurs susceptibles de modifier les caractéristiques des films*

Dans la première partie expérimentale, nous avons observé des phénomènes et constaté très rapidement que les propriétés physico-chimiques du film libre ou appliqué sur les microgranules changent fortement suivant les conditions technologiques choisies. Ces changements sont difficiles à interpréter, mais leur connaissance est cependant essentielle lors de la mise au point de médicaments; ces problèmes ont fait l'objet de publications précédentes^{115, 265}. C'est dans ce but que nous avons fait appel à des mathématiciens^{a)}, qui nous ont conseillé d'utiliser une méthode d'analyse connue dans les pays anglo-saxons sous le nom de "Orthogonal Composite Design" et que nous appellerons modèle orthogonal composé. Ce modèle, établi par Box et Wilson²⁸⁶, est décrit par Davies²⁸⁷.

Cette analyse permet de construire un modèle quadratique décrivant l'influence simultanée de plusieurs facteurs à l'aide d'un nombre minimum de points expérimentaux. Le plan d'analyse se compose de deux parties; la

a) Nous remercions vivement le Dr H. Leuenberger et M. P. Guitard de la maison Sandoz SA pour leurs suggestions et leur aide pratique.

première consiste en un plan d'analyse factorielle 2^n (n = nombre de facteurs) rendant possible la détermination des effets principaux et des interactions d'ordre deux; la seconde partie se compose de $2n + 1$ points expérimentaux permettant de calculer les termes quadratiques du modèle.

V.1 Description des méthodes d'analyse

Les techniques d'analyse appliquées à un tel modèle à deux, trois ou quatre variables (dans notre cas : plastifiant, température, pression, épaisseur) font appel à l'ordinateur. Il est important de pouvoir contrôler ces facteurs et de connaître les erreurs qu'ils sont susceptibles d'entraîner tout au long de l'expérience.

Les estimations sont effectuées au moyen d'une régression multiple (Stepwise Regression). Le programme détaillé est décrit dans les Biomedical Computing Programs²⁸⁸. Cette méthode permet de calculer les régressions "pas à pas"²⁸⁹ (Stepwise manner). A chaque pas, une variable ($x_1, x_2 \dots x_n$) est ajoutée à l'équation de la régression. La variable ajoutée est celle qui apporte la plus grande diminution des carrés des écarts entre les valeurs observées et prédites, ce qui équivaut au plus grand facteur de corrélation partielle avec la variable dépendante. En connaissant les corrélations partielles, il est aussi possible de calculer les valeurs théoriques de la variable dépendante.

C'est cette méthode que nous avons adoptée. Des procédés semblables sont proposés dans d'autres travaux récents^{290, 291}.

Tableau 14

*Modèle orthogonal composé*²⁸⁷

Nombre de facteurs (n)	2	3	4	5
Analyse à deux niveaux ^{a)}	2^2	2^3	2^4	$0,5 \cdot 2^5$
Nombre de points supplémentaires $2n + 1$	5	7	9	11
Nombre total de points	$9^{b)}$	15	25	27
Distance des points axiaux au centre (α) ^{c)}	1,000	1,215	1,414	1,547

a) Base du modèle à deux niveaux avec 2^n essais sauf pour $n = 5$.

b) Le modèle orthogonal pour $n = 2$ est identique à une analyse factorielle complète 3^2 essais.

c) Valeurs pour obtenir un modèle orthogonal.

Un modèle orthogonal composé peut être construit si on choisit $\alpha_1 = \alpha_2 = \dots \alpha_n = \alpha$ (signification de α : v. tabl. 14). La façon dont il faut déterminer les points expérimentaux est également présentée dans ce tableau.

L'estimation des coefficients de l'équation du deuxième degré (exemple pour 3 facteurs) est donnée par l'équation suivante :

$$\eta = \beta_0 x_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_{11} x_1^2 + \dots + \beta_{12} x_1 x_2 \dots + \beta_{23} x_2 x_3 \quad (26)$$

Cette méthode est tout à fait générale et peut être appliquée à des modèles à n facteurs.

Le total de toutes les valeurs (nombre de valeurs : v. tabl. 14) obtenues pour les variables indépendantes

$$x_1, x_2, x_3, x_{12}, x_{13}, x_{23}$$

est égal à zéro et

$$x_{11} = x_1^2 - \frac{\Sigma x_1}{n} \text{ etc.}$$

β_0 est estimé par la relation suivante :

$$b_0 = \bar{y} - b_{11} \frac{\Sigma x_1^2}{n} - b_{22} \frac{\Sigma x_2^2}{n} - b_{33} \frac{\Sigma x_3^2}{n} \quad (27)$$

Les niveaux du modèle sont ainsi codés :

$$-1, +1, -\alpha, \alpha, \emptyset$$

Le modèle orthogonal présente un grand intérêt :

- l'indépendance des estimations des coefficients b .

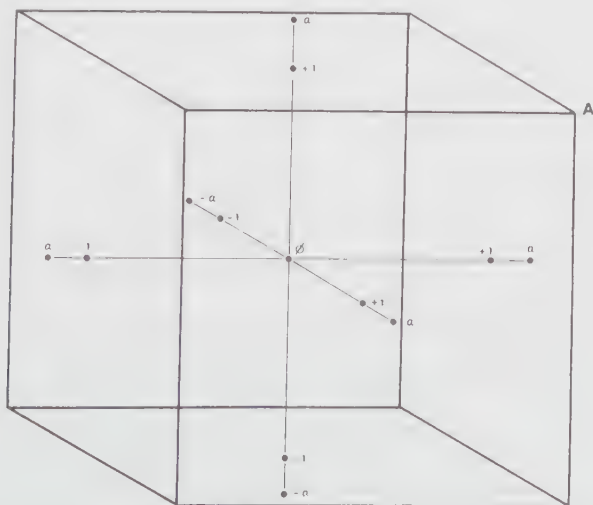
En plus, on retrouve des avantages d'autres modèles :

- la détermination des effets de deuxième ordre
- la limitation du nombre d'expériences au strict minimum (économie de temps et de matériel).

Pour une analyse factorielle complète avec quatre facteurs, $3^4 = 81$ essais seraient nécessaires, mais ce nombre est beaucoup trop élevé par rapport aux constantes à déterminer qui sont au nombre de 15.

Figure 28

*Modèle orthogonal composé à trois variables*²⁸⁷



Le plan d'analyse, correspondant à la construction d'un modèle quadratique à trois facteurs, peut se représenter géométriquement par un cube; chaque sommet du cube représente un point expérimental (sommet A : point expérimental de coordonnées $+1, +1, +1$). A ces huit sommets (2^3 points), il est nécessaire d'ajouter 6 (2×3) points situés sur les axes à $+\alpha$ et $-\alpha$ et un point central de coordonnées $\emptyset, \emptyset, \emptyset$.

Tableau 15

Matrice du modèle orthogonal composé à trois variables

Essais No	Variables		
	x_1	x_2	x_3
1	- 1	- 1	- 1
2	+ 1	- 1	- 1
3	- 1	+ 1	- 1
4	+ 1	+ 1	- 1
5	- 1	- 1	+ 1
6	+ 1	- 1	+ 1
7	- 1	+ 1	+ 1
8	+ 1	+ 1	+ 1
9	- α	$\emptyset$	$\emptyset$
10	+ α	$\emptyset$	$\emptyset$
11	$\emptyset$	- α	$\emptyset$
12	$\emptyset$	+ α	$\emptyset$
13	$\emptyset$	$\emptyset$	- α
14	$\emptyset$	$\emptyset$	+ α
15	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$

Le calcul des coefficients du modèle et le tracé des courbes correspondantes ont été effectués à l'aide d'un programme d'ordinateur^{a)}.

V.2 Facteurs influençant le transport de l'acide salicylique à travers un film libre et plan

Lors de la fabrication des membranes planes, nous nous sommes rendu compte que le plastifiant ainsi que le volume de solution de polymères sont les principaux paramètres à étudier. Nous avons porté nos investigations sur les deux types de membranes mentionnés auparavant (L, R, v. chap. III.1.1).

Pour connaître les influences des variables x_1 et x_2 , nous utilisons l'équation suivante :

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (28)$$

y = variable dépendante mesurable

b_0 = terme constant

b_1, b_2 = coefficients des termes linéaires

b_{11}, b_{22} = coefficients des termes quadratiques

b_{12} = coefficient de l'interaction.

a) Mis au point par M.P. Guitard, Sandoz SA, CH - 4002 Bâle.

A l'aide de neuf points de mesure (pour un modèle orthogonal composé et à deux variables), il est possible de calculer le terme constant (b_0) et les coefficients ($b_1, b_2 \dots b_{12}$), les différences entre les valeurs observées et les valeurs théoriques ainsi que le coefficient de la corrélation multiple.

V.2.2 *Choix des variables et analyse*

Les facteurs caractérisant les membranes sont les suivants :

Pour le type L :

variable x_1 = épaisseur (nombre de ml) : 15 à 35

variable x_2 = % de plastifiant : 0 à 20

Pour le type R :

variable x_1 = épaisseur (nombre de ml): 40 à 120

variable x_2 = % de plastifiant : 0 à 20

Comme variable dépendante, nous avons choisi $2CP_a = b$ (CP_a = coefficient de perméabilité apparent, voir page 62).

Les tableaux 16 - 19 nous donnent les coefficients de perméabilité apparents (CP_a) ainsi que les valeurs statistiques (s_p , la valeur de F pour le test de linéarité et r comme coefficient de corrélation).

Tableau 16
Perméabilité des membranes obtenues par nébulisation (R)
(Suc gastrique, $A_s = 10^{-6}$ M)

Composition de la membrane	$b \cdot 10^5$ a) $\left[\text{M} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$s_b \cdot 10^6$ b) $\left[\text{M} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$CP_a \cdot 10^5$ c) $\left[\text{M} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	TL d) [min]	Test de linéarité F_{calc} $\left[\begin{matrix} F_{(7,18)} \\ 0,05 \end{matrix} \right]$	r e)
120-R-00	8,11	2,77	4,05	18,3	0,03	0,991
120-R-10	2,68	1,63	1,34	19,4	0,99	0,972
120-R-20	7,59	4,03	3,79	14,0	0,03	0,978
80-R-00	7,28	2,60	3,63	30,6	0,70	0,990
80-R-10	7,73	2,81	3,85	14,5	0,26	0,990
80-R-20	9,01	2,53	4,50	19,0	0,18	0,993
40-R-00	19,66	6,63	9,82	15,2	0,16	0,934
40-R-10	13,71	2,73	6,86	2,5	0,25	0,997
40-R-20	21,67	13,21	10,83	13,5	0,02	0,972

(Explications : v. page 113)

Tableau 17
Perméabilité des membranes obtenues par nébulisation (R)
(Suc intestinal, $A_0 = 10^{-2} M$)

Composition de la membrane	$b \cdot 10^5$ a) $\left[M \cdot \min^{-1} \right]$	$s_b \cdot 10^6$ b) $\left[M \cdot \min^{-1} \right]$	$CP_a \cdot 10^5$ c) $\left[M \cdot \min^{-1} \right]$	TL d) [min]	Test de linéarité $F_{\text{calc}}^{(7,18)} = 2,58$ $\left[F_{0,05} \right]$	r e)
120-R-00	3,36	0,67	1,68	31,9	0,63	0,997
120-R-10	4,64	0,56	2,42	25,7	0,15	0,999
120-R-20	12,57	1,63	6,23	6,6	0,03	0,999
80-R-00	4,61	1,11	2,30	19,9	0,06	0,999
80-R-10	6,57	1,38	3,28	6,9	0,32	0,996
80-R-20	8,88	1,09	4,44	1,6	0,11	0,999
40-R-00	11,16	3,56	6,57	3,9	0,04	0,992
40-R-10	12,44	16,83	6,21	1,7	0,35	0,879
40-R-20	16,27	1,55	8,13	0,1	0,16	0,998

(Explications : v. page 113)

Tableau 18

Perméabilité des membranes obtenues par évaporation lente (L)

(Suc gastrique, $A_0 = 10^{-3}$ M)

Composition de la membrane	$b \cdot 10^5$ a) $\left[\text{M} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$s_b \cdot 10^6$ b) $\left[\text{M} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$CP_a \cdot 10^5$ c) $\left[\text{M} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	TL d) [min]	Test de linéarité F_{calc} $\left[\begin{matrix} (7,18) \\ F_{0,05} = 2,58 \end{matrix} \right]$	r e)
35-L-00	4,40	4,01	2,19	28,1	0,50	0,913
35-L-10	5,09	3,20	2,84	29,5	0,11	0,849
35-L-20	6,10	3,60	3,08	32,7	0,36	0,973
25-L-00	13,58	1,83	6,94	29,0	1,95	0,999
25-L-10	11,03	3,13	5,51	26,1	0,02	0,900
25-L-20	10,65	3,67	5,32	24,0	0,43	0,951
15-L-00	25,18	25,73	12,58	24,9	0,15	0,920
15-L-10	16,58	12,17	8,29	24,4	0,04	0,960
15-L-20	16,37	16,83	8,18	27,5	0,53	0,920

(Explications : v. page 113)

Tableau 19
Perméabilité des membranes obtenues par évaporation lente (L)
(Suc intestinal, $A_s = 10^{-2} M$)

Composition de la membrane	$L \cdot 10^5$ a) $\left[M \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$P_e \cdot 10^6$ b) $\left[M \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$CPA \cdot 10^5$ c) $\left[M \cdot \text{min}^{-1} \right]$	TL d) [min]	Test de linéarité F_{calc} $\left[F_{0,05}^{(7,18)} = 2,58 \right]$	r e)
35-L-00	1,20	15,23	6,00	9,7	0,03	0,923
35-L-10	1,10	39,75	5,50	12,3	0,08	0,994
35-L-20	1,39	10,67	6,94	12,1	0,01	0,972
25-L-00	0,80	18,86	4,01	12,3	0,00	0,901
25-L-10	1,10	5,70	5,48	8,4	0,01	0,987
25-L-20	1,71	20,88	8,56	3,4	1,21	0,933
15-L-00	1,63	4,18	8,14	10,5	0,78	0,997
15-L-10	0,96	4,14	4,78	6,1	0,01	0,991
15-L-20	1,12	4,35	5,60	15,7	0,12	0,992

(Explications : v. page 113)

Disposant de ces valeurs pour b , il nous a semblé intéressant de faire un test simple de parallélisme en calculant les valeurs des tests de t (Student) (v. tabl. 20 et 21), avant de poursuivre des investigations plus poussées. On voit que la statistique simple de comparaison ne peut donner que très peu de renseignements et il sera difficile de tirer une conclusion définitive à l'aide de ces calculs.

a) b = pente ou vitesse de premier ordre (v. chap. III.3.2)

$$b) s_b = \sqrt{\frac{s^2}{s_{xx}}}$$

s^2 = carré moyen de la variabilité autour de la droite.

s_{xx} = somme des écarts au carré.

c) CP_a = coefficient de perméabilité apparent.

d) TL = temps de latence = intersection de la pente avec l'abscisse.

$$e) r = \text{coefficient de corrélation} = \sqrt{\frac{s_{xy}}{s_x s_y}}$$

Tableau 20
Test de parallélisme
(Test de t (Student) pour le cas de deux droites; membrane type R)

Suc gastrique										Suc intestinal										
	120-R-00	120-R-10	120-R-20	80-R-00	80-R-10	80-R-20	40-R-00	40-R-10	40-R-20		120-R-00	120-R-10	120-R-20	80-R-00	80-R-10	80-R-20	40-R-00	40-R-10	40-R-20	
120-R-00		## ***	## //	## *	## //	## *	## ***	## ***	## ***		120-R-00	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
120-R-10			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***		120-R-10	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
120-R-20				## //	## //	## *	## ***	## ***	## ***		120-R-20			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
80-R-00					## //	## ***	## ***	## ***	## ***		80-R-00			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
80-R-10						## **	## ***	## ***	## ***		80-R-10			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
80-R-20							## ***	## ***	## ***		80-R-20			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
40-R-00								## ***	## ***		40-R-00			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
40-R-10									## ***		40-R-10			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***
40-R-20											40-R-20			## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***	## ***

(Explications : v. page 116)

L'analyse des tableaux 16 à 21 montre pratiquement pour la totalité des diffusions une bonne linéarité ainsi qu'une bonne corrélation entre le temps et la quantité diffusée. Dans certains cas, la corrélation est moins bonne avec les membranes minces; on ne peut cependant établir une règle générale.

Nous avons observé une meilleure reproductibilité des films dans le suc gastrique, en raison de leur faible gonflement dans ce milieu.

La comparaison des pentes avec un test de t (Student) donne quelques informations supplémentaires; les variables choisies ont une forte influence sur la perméabilité du film et le cas de deux pentes parallèles est très rare.

Les astérisques dans les tableaux 20 et 21 indiquent le degré de significativité :

- * valeur significative si $t_{\text{calc}} > t_{\text{table}}$ pour prob. = 0,05
- ** valeur très significative si $t_{\text{calc}} > t_{\text{table}}$ pour prob. = 0,01
- *** valeur très fortement significative si $t_{\text{calc}} > t_{\text{table}}$ pour prob. = 0,001
- // pas de parallélisme
- // parallélisme
- o valeur non significative si $t_{\text{calc}} < t_{\text{table}}$ pour prob. = 0,05.

Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, nous essaierons, à l'aide du modèle quadratique, d'analyser de manière plus complète les deux variables indépendantes. Les tableaux 23 à 25 et les figures 29 à 35 expriment les résultats de ces investigations.

Nous formulons donc l'hypothèse que

$$CP_a = f(\text{quantité de polymère, \% plastifiant})$$

peut être décrit par une équation du deuxième degré.

Tableau 22

*Choix des échantillons pour le modèle quadratique
à deux variables*

Essais No	Variables		Composition	
	x_1 (Epaisseur)	x_2 (Plastifiant)	Type R	Type L
1	- 1	- 1	40-R-00	15-L-00
2	+ 1	- 1	120-R-00	35-L-00
3	- 1	+ 1	40-R-20	15-L-20
4	+ 1	+ 1	120-R-20	35-L-20
5	- 1	Ø	40-R-10	15-L-10
6	+ 1	Ø	120-R-10	35-L-10
7	Ø	- 1	80-R-00	25-L-00
8	Ø	+ 1	80-R-20	25-L-20
9	Ø	Ø	80-R-10	25-L-10

Tableau 23

Résultats de l'analyse orthogonale composée

(Membrane type L, suc gastrique)

Coefficients de l'équation quadratique $\left[\cdot 10^5 \right]$			
Terme constant :			
$b_0 = 5,37$			
Termes linéaires :			
$b_1 = -3,49 \quad b_2 = -0,86$			
Termes quadratiques :			
$b_{11} = 0,27 \quad b_{22} = 0,83$			
Terme de l'interaction			
$b_{12} = 1,32$			
Coefficient de corrélation multiple : 0,990			
No de l'essai ^{a)}	Valeurs observées ^{b)} $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$	Valeurs calculées $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$	Différences $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$
1	12,58	12,14	-0,44
2	2,19	2,52	0,33
3	8,18	7,78	-0,40
4	3,08	3,45	0,37
5	8,29	9,13	0,84
6	2,84	2,15	-0,69
7	6,94	7,06	0,12
8	5,32	5,34	0,02
9	5,51	5,37	-0,14

a) v. page 117, tabl. 22.

b) v. page 111, tabl. 18.

Figure 29

Perméabilité de la membrane L dans le suc gastrique
(Contribution des variables x_1 et x_2)

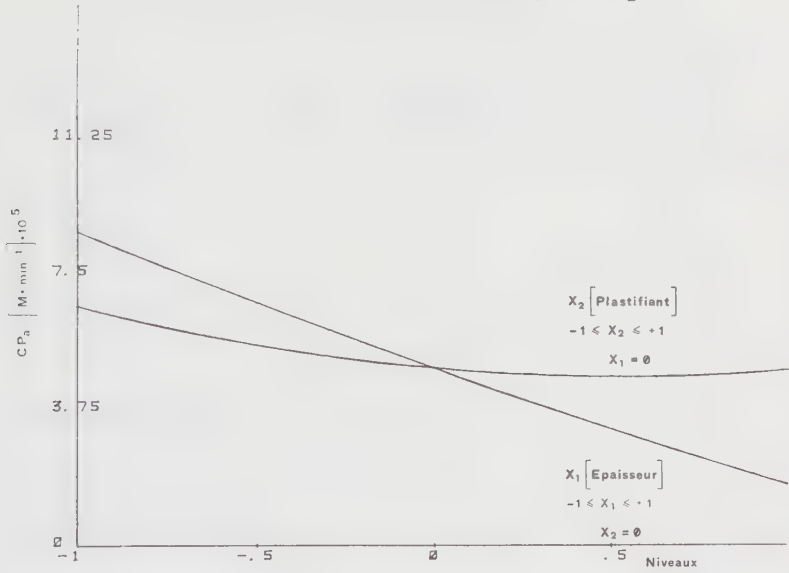


Figure 30

Design du modèle orthogonal composé, membrane type L
(Suc gastrique)

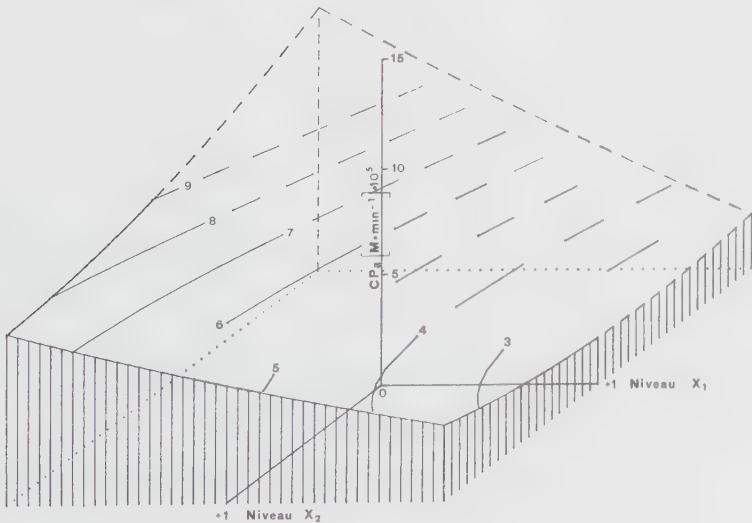


Figure 31
Projection verticale de la figure 30

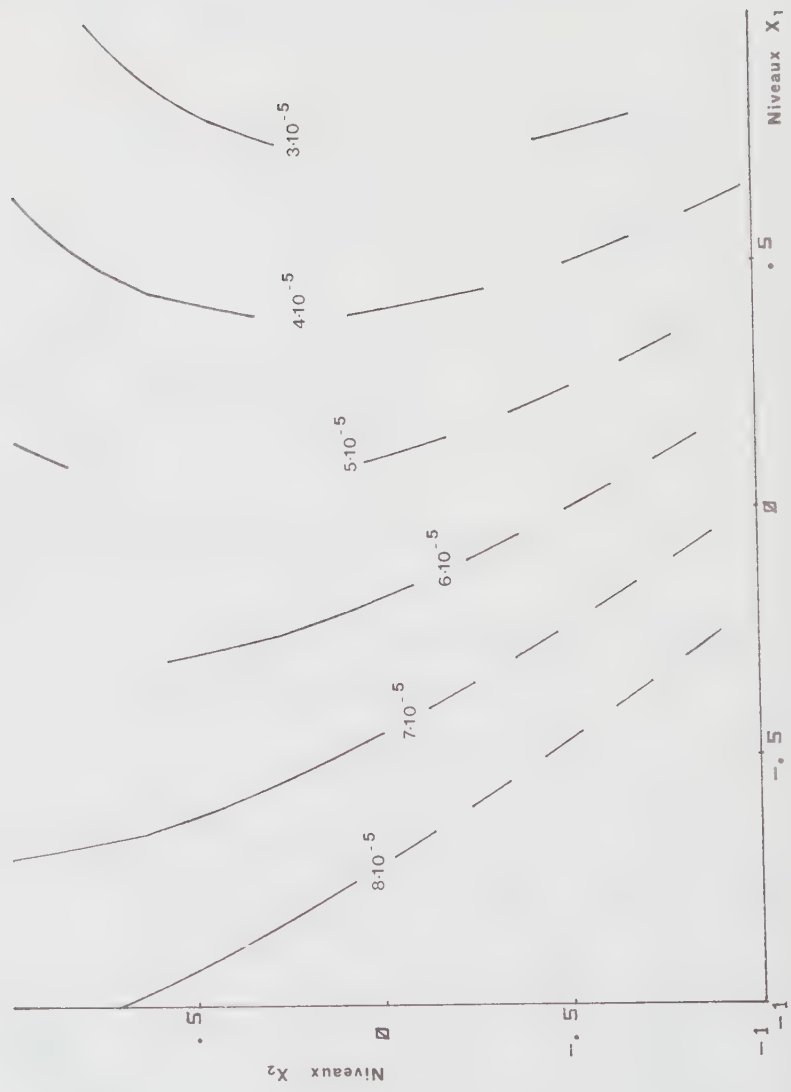


Tableau 24

Résultats de l'analyse orthogonale composée

(Membrane type R, suc gastrique)

Coefficients de l'équation quadratique $\left[\cdot 10^5 \right]$			
Terme constant :			
$b_0 = 2,61$			
Termes linéaires :			
$b_1 = -3,06 \quad b_2 = 0,27$			
Termes quadratiques :			
$b_{11} = 2,12 \quad b_{22} = 2,09$			
Terme de l'interaction :			
$b_{12} = -0,32$			
Coefficient de corrélation multiple : 0,975			
No de l'essai ^{a)}	Valeurs observées ^{b)} $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$	Valeurs calculées $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$	Différences $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$
1	9,82	9,28	-0,54
2	4,05	3,80	-0,25
3	10,83	10,45	-0,37
4	3,79	3,71	-0,08
5	6,86	7,78	0,92
6	1,34	1,67	0,33
7	3,63	4,42	0,79
8	4,50	4,96	0,46
9	3,85	2,60	-1,25

a) v. page 117, tabl. 22.

b) v. page 109, tabl. 16.

Figure 32

Perméabilité de la membrane R dans le suc gastrique
(Contribution des variables x_1 et x_2)

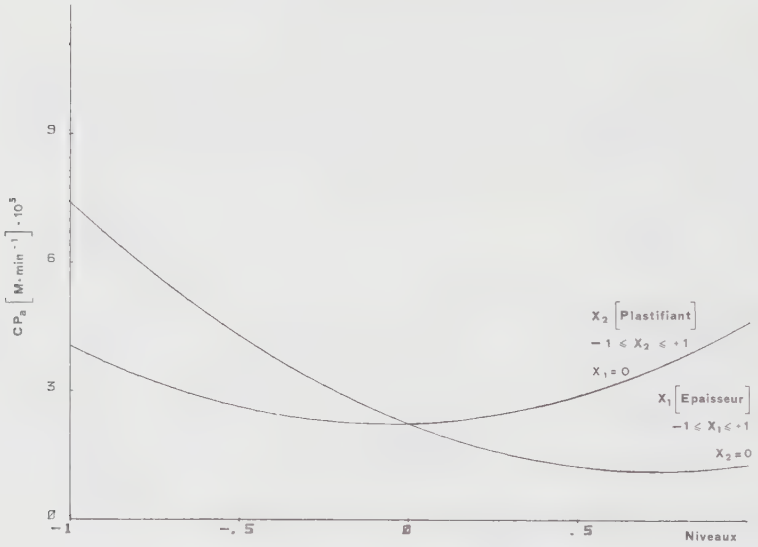


Figure 33

Design du modèle orthogonal composé, membrane type R
(Suc gastrique)

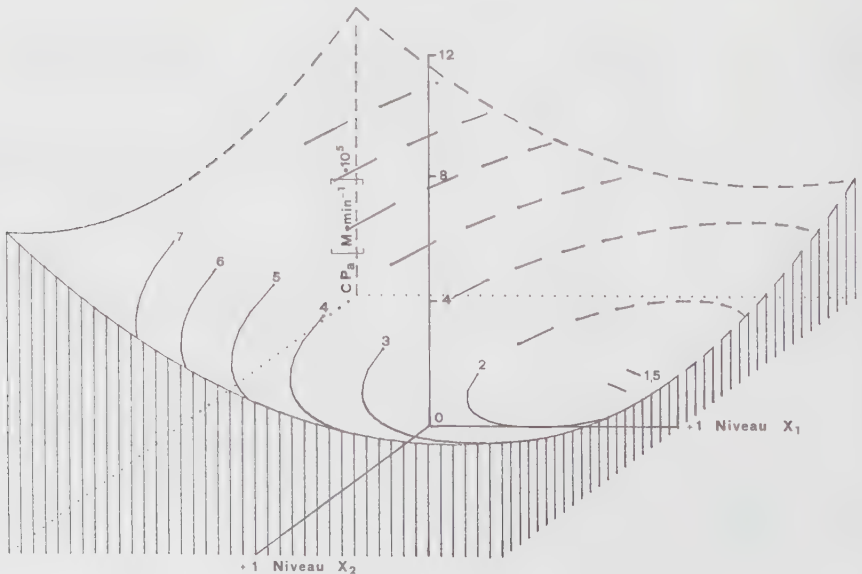


Tableau 25

Résultats de l'analyse orthogonale composée

(Membrane type R, suc intestinal)

Coefficients de l'équation quadratique $\left[\cdot 10^5 \right]$			
Terme constant :			
$b_0 = 2,83$			
Termes linéaires :			
$b_1 = -1,59 \quad b_2 = 1,54$			
Termes quadratiques :			
$b_{11} = 1,70 \quad b_{22} = 0,75$			
Terme de l'interaction :			
$b_{12} = 0,49$			
Coefficient de corrélation multiple : 0,982			
No de l'essai ^{a)}	Valeurs observées ^{b)} $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$	Valeurs calculées $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$	Différences $[M \cdot \min^{-1}] \cdot 10^5$
1	5,57	5,85	0,28
2	1,68	1,65	-0,03
3	8,13	7,93	-0,20
4	6,23	5,73	-0,50
5	6,21	6,14	-0,07
6	2,42	2,94	0,52
7	2,30	2,05	-0,25
8	4,44	5,13	0,69
9	3,28	2,83	-0,45

a) v. page 117, tabl. 22.

b) v. page 110, tabl. 17.

Figure 34

Perméabilité de la membrane R dans le suc intestinal
(Contribution des paramètres x_1 et x_2)

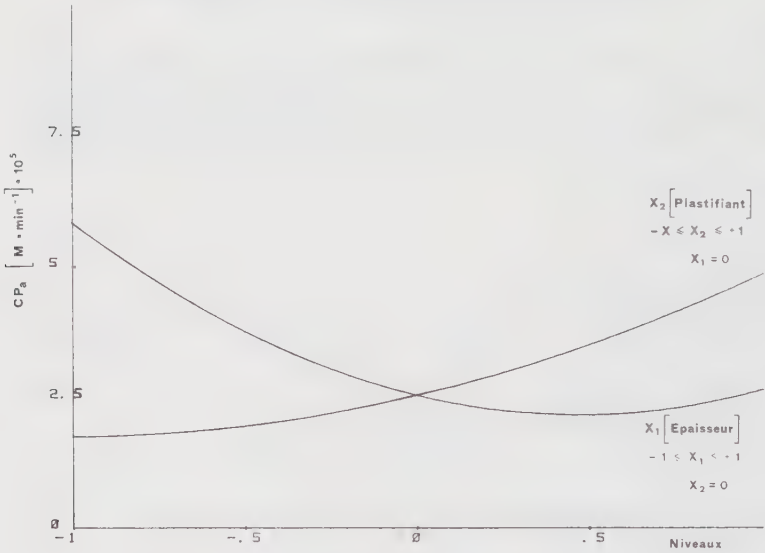
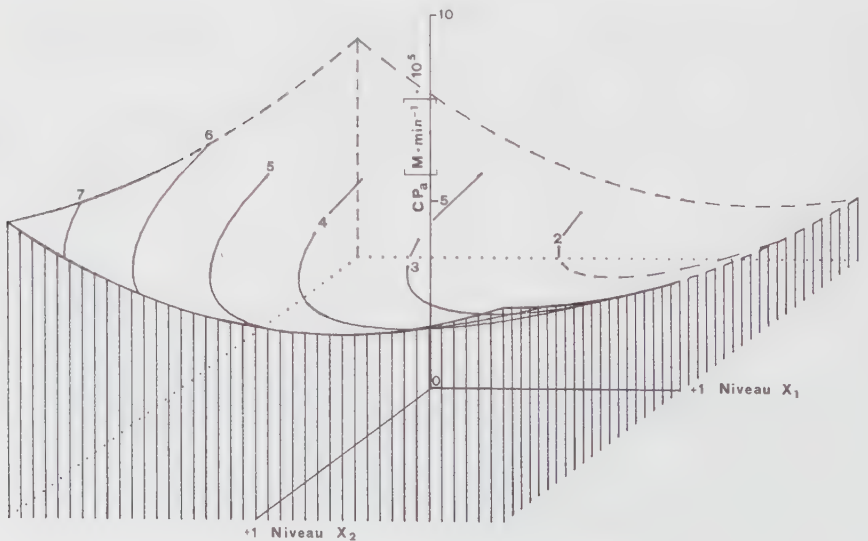


Figure 35

Design du modèle orthogonal composé, membrane type R
(Suc intestinal)



V.2.3 Commentaires des résultats

A l'aide du programme "orthogonal composite design", nous avons essayé, à partir des 4 modèles (contenant tous 9 valeurs CP_a) de calculer les coefficients de l'équation quadratique. L'hypothèse énoncée, soit la possibilité de décrire le phénomène $CP_a = f$ (épaisseur, plastifiant) avec une équation du deuxième degré (éq. 26), s'est révélée justifiée. Par contre, pour les membranes de type L dans le suc intestinal, le modèle quadratique ne semble pas suffisant ($r = 0,66$); il faudrait donc utiliser des équations de degré supérieur.

Signalons encore l'existence éventuelle d'un facteur non contrôlé pendant les expériences.

En analysant la figure 29, on constate pour la membrane de type L une influence quasi linéaire de la quantité de polymères. Ce n'est plus le cas pour les membranes obtenues par nébulisation (fig. 32 et 34) où le coefficient de perméabilité apparent semble être une fonction supérieure de l'épaisseur. En ce qui concerne l'influence du pourcentage en plastifiant, on rencontre un minimum de perméabilité pour les films testés dans le suc gastrique. En milieu alcalin, le même film ne présente pas ce minimum, probablement en raison d'une interaction entre la membrane et le milieu. Les modèles tracés en trois dimensions ainsi que les

projections verticales permettent de se faire rapidement une idée du comportement complexe des films.

V.3 Facteurs susceptibles de modifier la libération d'un principe actif à partir de microgranules enrobés par fluidisation

V.3.1 Choix des variables

Les facteurs qui influencent la formation d'un film sont extrêmement nombreux; dans un premier temps, il faut se limiter à des variables contrôlables lors d'un travail en lit d'air fluidisé. A la lumière de certains travaux^{223, 229, 230}, nous avons choisi :

- la quantité de plastifiant (pourcentage par rapport à l'agent filmogène) = x_1 : 0-10% de Triacétine
- la pression de nébulisation = x_2 : 2-4 kg/cm²
- la température d'application de la solution au niveau de la charge = x_3 : 25-65° C
- la quantité de polymères appliqués = x_4 : 15,6 - 62,4 g/500 g microgranules.

Comme variable dépendante, nous avons adopté le temps nécessaire pour dissoudre 63,2% du principe actif incorporé dans les microgranules (v. page 93). Dans le tableau 26, nous donnons les conditions de travail choisies en fonction des limites opérationnelles de l'appareil Strea-1.

Tableau 26

Conditions expérimentales pour les enrobages

	Plastifiant (%)	Pression de nébulisation (kg/cm ²)	Température au niveau de la charge (° C)	Enrobage (g/500 g)	Perte (% enrobage)
1	"	"	25,5	15,5	5,0
2	"	"	"	3,5	6,1
3	"	"	"	41,0	6,5
4	"	"	"	62,4	6,3
5	"	"	21,5	15,0	7,5
6	"	"	"	31,2	7,6
7	"	"	"	46,0	7,9
8	"	"	"	62,4	7,5
9	"	"	28,5	15,0	5,3
10	"	"	"	1,5	5,0
11	"	"	"	41,0	5,2
12	"	"	"	62,4	5,4
13	"	"	21,5	15,0	6,5
14	"	"	"	31,2	6,9
15	"	"	"	46,0	6,7
16	"	"	"	62,4	6,4
17	"	"	28,5	15,0	6,3
18	"	"	"	31,2	6,2
19	"	"	"	46,0	6,7
20	"	"	"	62,4	6,5
21	"	"	21,5	15,0	11,5
22	"	"	"	31,2	12,2
23	"	"	"	46,0	11,5
24	"	"	"	62,4	11,8
25	"	"	28,5	15,0	10,5
26	"	"	"	31,2	10,6
27	"	"	"	46,0	11,5
28	"	"	"	62,4	10,5
29	"	"	21,5	15,0	12,5
30	"	"	"	31,2	10,5
31	"	"	"	46,0	11,5
32	"	"	"	62,4	10,4
33	"	"	28,5	15,0	10,0
34	"	"	"	31,2	10,5
35	"	"	"	46,0	11,5
36	"	"	"	62,4	10,5
37	"	"	21,5	15,0	10,0
38	"	"	"	31,2	10,5
39	"	"	"	46,0	11,5
40	"	"	"	62,4	10,5
41	"	"	28,5	15,0	10,0
42	"	"	"	31,2	10,5
43	"	"	"	46,0	11,5
44	"	"	"	62,4	10,5
45	"	"	21,5	15,0	10,0
46	"	"	"	31,2	10,5
47	"	"	"	46,0	11,5
48	"	"	"	62,4	10,5
49	"	"	28,5	15,0	10,0
50	"	"	"	31,2	10,5
51	"	"	"	46,0	11,5
52	"	"	"	62,4	10,5
53	"	"	21,5	15,0	10,0
54	"	"	"	31,2	10,5
55	"	"	"	46,0	11,5
56	"	"	"	62,4	10,5
57	1,5	"	21,5	15,0	10,0
58	"	"	"	31,2	10,5
59	"	"	"	46,0	11,5
60	"	"	"	62,4	10,5

V.3.2 Calcul des paramètres de linéarisation

Les paramètres de linéarisation des profils de dissolution pour les expériences 21 à 80 sont donnés dans les tableaux 27 et 28. Ils sont calculés selon les deux méthodes mentionnées dans le chapitre IV.4.

Dans les prochains chapitres, le paramètre $T_{63,2\%}$ calculé par régression linéaire a été utilisé pour l'analyse. *Bathe et coll.*²³⁹ ont également choisi cette variable dépendante pour l'analyse des facteurs géométriques influençant la libération.

Tableau 27

Paramètres de la dissolution dans le suc gastrique
(Linéarisation selon RRSW, prise 250 mg)

N°	Régression linéaire			Vraisemblance maximale		
	t	$t_{63,28}$ [min]	$t_{63,28}$	t	$t_{63,28}$	$t_{63,28}$
20	1,14	260,3	260,3	0,00	0,99	253,90
21	1,14	277,7	277,7	0,00	1,16	699,49
22	1,12	300,6	300,6	-4,37	1,14	680,12
23	1,12	350,6	350,6	0,00	1,05	475,68
24	1,26	276,8	276,8	-0,43	1,00	2246,45
25	1,26	278,1	278,1	0,00	1,20	1341,71
26	1,28	321,2	321,2	0,00	1,29	1668,09
27	1,28	324,2	324,2	0,00	1,36	3066,65
28	1,21	132,6	132,6	0,00	1,19	330,85
29	1,21	164,6	164,6	0,00	1,18	409,90
30	1,27	181,9	181,9	0,00	1,25	727,26
31	1,38	203,1	203,1	0,00	1,36	1377,03
32	1,14	221,3	221,3	0,00	1,14	470,70
33	1,15	232,2	232,2	0,00	1,20	779,07
34	1,26	245,1	245,1	0,00	1,27	1087,14
35	1,35	257,5	257,5	0,00	1,32	1584,12
36	1,02	246,9	246,9	-1,50	1,03	300,06
37	1,02	305,8	305,8	-3,59	0,97	290,23
38	1,08	322,2	322,2	0,00	1,05	450,25
39	1,14	370,6	370,6	0,00	1,12	772,11
40	1,16	275,3	275,3	-4,27	1,26	1167,06
41	1,16	334,8	334,8	-4,81	1,24	1241,20
42	1,22	327,2	327,2	0,00	1,23	1236,49
43	1,30	329,8	329,8	0,00	1,27	1597,15
44	1,14	140,7	140,7	0,01	1,14	287,93
45	1,31	198,6	198,6	0,83	1,33	1158,37
46	1,09	348,0	348,0	0,00	1,12	642,66
47	1,13	373,8	373,8	0,01	1,03	498,91
48	1,06	216,8	216,8	-2,47	1,07	319,82
49	1,14	255,6	255,6	-3,27	1,20	785,37
50	1,21	289,7	289,7	0,00	1,20	915,83
51	1,29	330,3	330,3	0,00	1,28	1746,11
52	1,12	248,9	248,9	-0,04	1,16	605,08
53	0,97	258,6	258,6	0,00	0,96	207,53
54	1,21	265,7	265,7	-0,03	1,25	1102,08
55	1,29	279,1	279,1	-0,27	1,19	832,80
56	1,19	239,3	239,3	0,00	1,20	729,72
57	1,07	282,9	282,9	0,00	1,09	473,82
58	1,15	328,5	328,5	0,00	1,17	882,23
59	1,19	354,2	354,2	0,00	1,20	1162,87
60	1,05	200,1	200,1	0,05	1,38	1498,72
61	1,07	205,5	205,5	0,03	1,25	827,59
62	1,12	208,5	208,5	0,00	1,09	372,73
63	1,15	208,5	208,5	0,00	1,33	1531,39
64	1,15	208,5	208,5	0,00	1,33	1531,39
65	1,15	208,5	208,5	0,32	1,30	1184,21
66	1,15	208,5	208,5	0,21	1,20	731,16
67	1,15	208,5	208,5	0,00	1,14	355,17
68	1,15	208,5	208,5	0,20	1,31	1528,19
69	1,15	208,5	208,5	0,00	1,16	605,08
70	1,15	208,5	208,5	-0,34	1,18	706,12
71	1,15	208,5	208,5	-0,25	1,15	621,01
72	1,15	208,5	208,5	-0,13	1,24	1067,78
73	1,15	208,5	208,5	0,00	1,08	300,13
74	1,15	208,5	208,5	0,00	1,20	703,52
75	1,15	208,5	208,5	0,00	1,29	1236,58
76	1,15	208,5	208,5	0,00	1,36	3066,65
77	1,21	181,9	181,9	0,00	1,21	654,97
78	1,18	266,7	266,7	0,00	1,39	805,51
79	1,18	266,7	266,7	0,27	1,20	715,34
80	1,25	291,2	291,2	0,40	1,25	995,58

Tableau 28

Paramètres de la dissolution dans le suc intestinal
(Linéarisation selon RRSW, prise 250 mg)

N°	Régression linéaire				Vraisemblance maximale		
	a	b	c	d	e	f	g
21	0,004	1,14	0,00	0,00	0,00	317,55	141,2
22	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	263,82	116,5
23	0,004	1,10	0,00	0,00	0,00	781,31	296,6
24	0,006	1,10	0,00	0,00	0,00	989,57	499,6
25	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	346,19	86,6
26	0,004	1,10	0,00	0,00	0,00	3966,56	111,4
27	0,005	1,10	0,00	0,00	0,00	2985,99	143,1
28	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	9999,99	116,1
29	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	219,97	111,4
30	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	195,49	111,4
31	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	310,48	111,4
32	0,004	1,10	0,00	0,00	0,00	510,93	111,4
33	0,008	1,10	0,00	0,00	0,00	188,78	107,7
34	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	951,85	111,4
35	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	7661,05	111,4
36	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1755,85	111,4
37	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	207,86	86,6
38	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	581,00	111,4
39	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	644,99	111,4
40	0,005	1,10	0,00	0,00	0,00	2120,31	111,4
41	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	431,93	111,4
42	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	249,69	111,4
43	0,006	1,10	0,00	0,00	0,00	398,18	111,4
44	0,006	1,10	0,00	0,00	0,00	1345,07	111,4
45	0,004	1,10	0,00	0,00	0,00	189,6	111,4
46	0,009	1,10	0,00	0,00	0,00	1490,1	111,4
47	0,004	1,10	0,00	0,00	0,00	784,5	111,4
48	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1409,4	111,4
49	0,004	1,10	0,00	0,00	0,00	174,1	86,6
50	0,005	1,10	0,00	0,00	0,00	348,2	111,4
51	0,008	1,10	0,00	0,00	0,00	524,2	111,4
52	0,008	1,10	0,00	0,00	0,00	422,7	111,4
53	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	237,89	86,6
54	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	660,23	111,4
55	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	709,34	111,4
56	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1420,51	111,4
57	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	176,51	111,4
58	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	365,67	111,4
59	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1976,35	111,4
60	0,006	1,10	0,00	0,00	0,00	1966,65	111,4
61	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	860,31	111,4
62	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	719,06	111,4
63	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	983,89	111,4
64	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	943,16	111,4
65	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	171,74	86,6
66	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	335,04	111,4
67	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	774,96	111,4
68	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	858,14	111,4
69	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	368,46	111,4
70	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	233,11	111,4
71	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1615,59	111,4
72	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1676,36	111,4
73	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	557,71	111,4
74	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	290,41	111,4
75	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	594,96	111,4
76	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1613,59	111,4
77	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	415,32	111,4
78	0,002	1,10	0,00	0,00	0,00	1370,07	111,4
79	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	1156,62	111,4
80	0,001	1,10	0,00	0,00	0,00	781,17	111,4

V.3.3 Analyse par régression multiple de 3 facteurs
technologiques susceptibles de modifier le $T_{63,2\%}$

Dans ce chapitre, nous allons résumer les résultats de l'analyse de la régression multiple à 3 facteurs. La codification des variables est donnée dans le tableau 29.

L'analyse complète du comportement des microgranules dans les sucs gastrique et intestinal se trouve dans les tableaux 30 - 33 pour les différentes épaisseurs analysées (a, b, c, d)^{a)}. Les tableaux 34 et 35 examinent les différences entre les valeurs observées et celles calculées par la régression multiple.

-
- a) a = 15,6 g polymère/500 g microgranules
b = 31,2 g " " "
c = 46,8 g " " "
d = 62,4 g " " "

Tableau 29

Signification des variables

(Modèle à 3 facteurs)

1	x_1	Plastifiant
2	x_2	Pression
3	x_3	Température
4	$x_1 \cdot x_1$	Plastifiant x plastifiant
5	$x_1 \cdot x_2$	Plastifiant x pression
6	$x_1 \cdot x_3$	Plastifiant x température
7	$x_2 \cdot x_2$	Pression x pression
8	$x_2 \cdot x_3$	Pression x température
9	$x_3 \cdot x_3$	Température x température

Tableau 30

Analyse des valeurs $T_{33, 5\%}$ dans le suc gastrique par une régression multiple
(épaisseur mmm)

Variable X_i	Valeur de F	Coefficient	Variable X_i	Valeur de F	Coefficient	Variable X_i	Valeur de F	Coefficient	Variable X_i	Valeur de F	Coefficient
1	5,19	-27,41	6	4,37	30,45	5	4,22	31,81	1	4,34	-30,74
3	6,21	25,33	1	4,93	-24,22	4	4,24	38,64	4	4,72	44,76
6	11,76	29,61	3	3,15	17,84	1	4,08	-21,35	2	3,96	23,19
5	5,38	16,94	4	2,57	23,87	2	3,80	18,40	5	5,61	27,11
9	3,74	16,94	5	3,11	17,63	8	3,06	-17,59	9	1,78	19,90
2	1,67	-6,90	9	1,88	17,70	9	2,40	19,61	8	1,76	-14,04
4	1,48	9,99	2	0,60	6,49	6	0,54	7,09	7	1,15	15,23
7	0,01	-0,88	7	0,01	-1,50	3	0,33	5,00	6	0,82	9,64
8	0,00	-0,09	8	0,01	1,00	7	0,26	7,52	3	0,05	-2,23
$r = 0,96$		$r = 0,90$		$r = 0,93$		$r = 0,93$					
Epaisseur a		Epaisseur b		Epaisseur c		Epaisseur d					

Tableau 31

analyse de l'importance des facteurs en fonction de l'épaisseur
(Donnée fictive)

Epaisseur x_i	a Coefficients	b Coefficients	c Coefficients	d Coefficients
x_1	-27,40	(-24,22)	-21,35	-30,73
x_2	(6,90) ^{a)}	((6,49))	18,39	23,19
x_3	25,32	17,83	((4,99))	((-2,23))
x_4	(9,99)	23,86	38,60	44,76
x_5	16,93	17,62	31,81	27,11
x_6	29,61	30,45	((7,08))	((9,63))
x_7	((-0,87)) ^{b)}	((-1,50))	((7,51))	(15,22)
x_8	((-0,08))	((1,00))	-17,58	(14,03)
x_9	16,93	(17,70)	(19,61)	(19,90)

a) () : valeurs de $F \leq 3$

b) (()) : valeurs de $F \leq 1$

Analyse des valeurs $T_{63,2\%}$ dans le suc intestinal par une régression multiple
(Stepwise manner)

Variable X_1	Valeur de F	Coefficient	Variable X_1	Valeur de F	Coefficient	Variable X_1	Valeur de F	Coefficient	Variable X_1	Valeur de F	Coefficient
3	13,45	-27,22	3	9,41	-25,91	3	2,47	-22,94	6	5,07	47,53
2	1,39	- 8,63	8	4,48	-18,58	8	2,43	-25,28	2	5,07	-36,00
1	1,13	7,73	5	1,60	10,85	5	2,53	24,25	8	5,06	-35,58
4	1,12	-12,13	1	0,31	- 4,20	2	2,66	-19,83	1	3,79	-23,50
5	0,96	8,30	4	0,26	- 6,36	1	0,71	-10,38	3	0,81	-10,97
7	0,59	- 9,01	2	0,18	- 3,47	6	0,46	10,08	5	0,61	11,43
6	0,40	- 5,73	7	0,06	- 3,48	7	0,15	- 8,13	7	0,15	- 8,13
8	0,15	- 3,68	6	0,03	- 1,92	4	0,11	- 7,41	9	0,02	- 3,28
9	0,00	0,27	9	0,01	1,63	9	0,01	- 2,50	4	0,00	1,19
$r = 0,85$			$r = 0,82$			$r = 0,79$			$r = 0,89$		
Epaisseur a			Epaisseur b			Epaisseur c			Epaisseur d		

Tableau 33

*Analyse de l'importance des facteurs en fonction de l'épaisseur
(Suc intestinal)*

Epaisseur x_1	Coefficients	Coefficients	coefficients	Coefficients
x_1	(7,72)	((-4, 20))	((-10, 38))	-23,50
x_2	(-8,63)	((-3,46))	((-19,83)	-36,00
x_3	-27,21	-25,91	((-22,93)	((-10,96))
x_4	((-12,12)	((-6,36))	((-7,40))	((1,18))
x_5	((8,30))	(10,85)	(24,25)	((11,42))
x_6	((-5,72))	((-1,92))	((10,07))	47,52
x_7	((-9,01))	((-3,48))	((-8,12))	((-8,12))
x_8	((-3,67))	-18,57	((-25,27)	-35,57
x_9	((0,26))	((1,63))	((-2,49))	((-3,28))

(Explications : v. page 134)

Tableau 34

Valeurs théoriques de $T_{63,2\%}$ dans le suc gastrique

	Lot No	Valeurs observées [min]	Valeurs calculées [min]	Différences [min]
Epaisseur a	21	260,3	277,0	-16,7
	29	132,6	129,1	3,5
	37	246,9	229,5	17,4
	45	140,7	149,3	- 8,6
	25	276,8	268,6	8,2
	33	221,3	239,1	-17,8
	49	216,8	220,7	- 3,9
	41	275,3	259,2	16,3
	57	239,3	243,5	- 4,2
	77	182,3	176,9	5,3
	65	221,2	202,6	18,6
	53	168,3	185,8	-17,5
	73	193,2	189,7	3,5
	69	248,9	251,3	- 2,4
	61	193,8	195,5	- 1,7
Epaisseur b	22	277,7	306,8	-29,1
	30	164,6	162,2	2,4
	38	305,8	282,5	23,3
	46	198,6	208,4	- 9,8
	26	288,1	279,6	8,5
	34	232,2	256,8	-24,6
	50	255,6	259,3	- 3,7
	42	334,8	307,0	27,8
	58	282,9	282,4	0,5
	78	226,7	223,6	3,1
	66	242,5	207,7	34,8
	54	192,2	223,4	-31,2
	74	232,6	222,2	10,6
	70	258,6	265,6	- 7,0
	62	212,3	217,8	- 5,5
Epaisseur c	23	300,0	311,9	-11,9
	31	181,9	191,4	- 9,5
	39	322,2	320,3	1,9
	47	348,0	327,0	21,0
	27	321,2	342,9	-21,7
	35	248,1	250,8	- 2,7
	51	289,7	280,9	8,8
	43	327,2	316,0	11,2
	59	326,5	309,9	18,6
	79	241,3	258,0	-16,7
	67	253,1	215,6	37,7
	55	224,8	260,3	-35,5
	75	248,3	249,8	- 1,5
	71	265,3	261,9	3,4
	63	223,9	226,9	- 3,0
Epaisseur d	24	350,6	349,7	0,9
	32	203,1	214,7	-11,6
	40	370,6	369,6	0,6
	48	373,8	343,4	30,4
	28	324,2	354,0	-29,8
	36	257,5	257,6	- 0,1
	52	330,3	318,1	12,2
	44	329,8	330,2	- 0,4
	60	354,2	340,8	13,4
	80	251,2	266,1	-14,9
	68	265,3	231,6	33,7
	56	257,9	288,0	-15,1
	76	252,9	269,4	-16,5
	72	279,1	264,0	15,1
	64	239,5	237,3	2,2

Tableau 35

Valeurs théoriques de $T_{63,2\%}$ dans le suc intestinal

	Lot N°	Valeurs observées [min]	Valeurs calculées [min]	Différences [min]
Epaisseur a	2	153,6	134,2	19,6
	24	116,7	144,5	-27,8
	47	67,3	107,7	-19,9
	10	174,8	151,2	23,6
	25	74,5	98,6	-24,1
	33	105,4	86,0	19,4
	40	34,7	57,4	-20,3
	41	57,9	78,0	-20,1
	57	98,3	100,8	-2,5
	77	123,5	119,6	3,9
	65	135,5	123,3	12,2
	52	95,2	104,3	-9,1
	73	165,2	161,6	3,6
	69	93,2	95,4	-2,2
	61	125,9	128,1	-2,2
Epaisseur b	22	245,2	216,5	28,7
	30	163,4	191,3	-27,9
	38	201,3	225,0	-23,7
	46	263,6	242,2	21,4
	26	181,3	205,7	-24,4
	34	197,5	171,7	25,8
	50	168,8	139,9	28,9
	42	124,7	149,4	-24,7
	55	190,2	196,5	-6,3
	58	167,2	186,3	-19,1
	66	198,1	199,9	-1,8
	54	181,2	191,4	-10,2
	74	230,8	234,7	-3,9
	70	170,2	171,7	-1,5
	82	209,1	200,6	8,5
Epaisseur c	24	350,3	305,9	44,4
	31	185,0	216,5	-31,5
	39	224,2	266,3	-44,1
	45	311,3	275,9	39,9
	5	250,3	240,4	9,9
	1	284,9	241,3	43,6
	11	182,7	151,7	31,0
	17	164,7	199,6	-44,9
	27	270,8	263,4	7,4
	35	342,2	238,2	104,0
	43	260,5	273,8	-13,3
	51	240,4	225,7	14,7
	59	256,6	285,9	-29,3
	67	268,9	230,2	38,7
	75	270,6	261,7	8,9
Epaisseur d	24	419,7	388,8	30,9
	32	261,7	223,9	37,8
	40	311,0	365,1	-54,1
	48	266,2	245,9	22,3
	56	317,4	343,0	-25,6
	64	411,0	368,2	42,8
	72	195,7	177,0	18,7
	80	213,7	247,8	-34,1
	88	350,2	335,5	14,7
	96	263,4	278,4	-15,0
	104	307,8	336,9	-29,1
	112	287,3	249,4	37,9
	120	331,5	313,6	17,9
	128	277,9	287,0	-9,1
	136	291,8	305,2	-13,4

V.3.4 Analyse par régression multiple de 4 facteurs technologiques, susceptibles de modifier le $T_{63,2\%}$

Cette étude porte sur les 4 facteurs x_1 , x_2 , x_3 , x_4 ; de cette façon, il sera possible d'analyser la totalité du système. La codification est donnée dans le tableau 36. Les résumés de l'analyse (tabl. 37 - 40) indiquent les résultats de la régression multiple ainsi que la comparaison entre les valeurs observées et les valeurs calculées dans les deux milieux testés.

Tableau 36
Signification des variables
(Modèle à 4 facteurs)

1	x_1	Plastifiant
2	x_2	Pression
3	x_3	Température
4	x_4	Epaisseur
5	$x_1 \cdot x_1$	Plastifiant x plastifiant
6	$x_1 \cdot x_2$	Plastifiant x pression
7	$x_1 \cdot x_3$	Plastifiant x température
8	$x_1 \cdot x_4$	Plastifiant x épaisseur
9	$x_2 \cdot x_2$	Pression x pression
10	$x_2 \cdot x_3$	Pression x température
11	$x_2 \cdot x_4$	Pression x épaisseur
12	$x_3 \cdot x_3$	Température x température
13	$x_3 \cdot x_4$	Température x épaisseur
14	$x_4 \cdot x_4$	Epaisseur x épaisseur

Tableau 37
Analyse des valeurs $T_{83,2\%}$ dans les sucs gastrique et intestinal
par régression multiple avec 4 variables
(Stepwise manner)

Suc gastrique			Suc intestinal		
Variable x_i	Valeur de F_i	Coefficient	Variable x_i	Valeur de F_i	Coefficient
4	24,03	42,50	4	116,30	102,22
1	16,17	-24,14	3	9,99	-34,68
6	11,33	23,37	11	9,78	-9,84
5	11,57	28,99	10	8,78	-20,77
7	10,69	19,19	6	4,03	13,70
11	9,02	10,21	8	4,10	-9,98
12	7,22	18,87	7	3,72	12,48
3	7,24	35,36	14	3,20	-8,27
13	7,45	-9,63	1	1,74	17,37
10	2,87	-7,67	13	1,14	5,12
2	2,67	-15,25	9	0,74	-7,34
14	0,88	-3,06	5	0,54	-6,33
9	0,61	4,77	2	0,32	7,63
8	4,24	-0,71	12	6,82	-0,73
$r = 0,918$			$r = 0,925$		

Tableau 38
Régression linéaire multiple avec 4 variables
Comparaison de l'importance des paramètres
(Stepwise manner)

x_i		Coefficients suc gastrique	Coefficients suc intestinal
x_1	x_1	-24,14	(17,37)
x_2	x_2	(-15,25) ^{a)}	((7,63))
x_3	x_3	35,36	-34,68
x_4	x_4	42,50	102,22
x_5	$x_1 \cdot x_1$	28,99	((6,33))
x_6	$x_1 \cdot x_2$	23,37	13,70
x_7	$x_1 \cdot x_3$	19,19	12,48
x_8	$x_1 \cdot x_4$	((-0,71)) ^{b)}	- 9,98
x_9	$x_2 \cdot x_2$	((4,77))	((-7,34))
x_{10}	$x_2 \cdot x_3$	(-7,67)	-20,77
x_{11}	$x_2 \cdot x_4$	10,21	- 9,84
x_{12}	$x_3 \cdot x_3$	18,87	((-0,73))
x_{13}	$x_3 \cdot x_4$	-9,63	(5,12)
x_{14}	$x_4 \cdot x_4$	((-3,06))	-8,27

a) () : valeurs de $F \leq 3$

b) (()) : valeurs de $F \leq 1$

Tableau 39

Comparaison entre les valeurs $T_{63,2\%}$ mesurées et
théoriques (suc gastrique)

Lot No	Valeurs mesurées [min]	Valeurs théoriques [min]	Différences [min]
21	260,3	267,6	- 7,3
29	132,6	132,7	- 0,1
37	246,9	226,1	20,8
45	140,7	184,8	-44,1
25	276,8	296,0	-19,2
33	221,3	237,9	-16,6
49	216,8	223,8	- 7,0
41	275,3	259,2	16,1
57	239,3	248,9	- 9,6
77	182,3	188,5	- 6,2
65	221,2	189,0	32,2
53	168,3	176,8	- 8,5
73	193,2	172,5	20,7
69	248,9	235,0	13,9
61	193,8	175,9	17,9
22	277,7	301,0	-23,3
30	164,6	164,7	- 0,1
38	305,8	280,0	25,8
46	198,6	237,2	-38,6
26	288,1	310,2	-22,1
34	232,2	250,7	-18,5
50	255,6	258,4	- 2,8
42	334,8	292,4	42,4
58	282,9	283,1	- 0,2
78	226,7	220,9	5,8
66	242,5	209,9	32,6
54	192,2	222,5	-30,3
74	232,8	217,5	15,3
70	258,6	256,6	2,0
62	212,3	209,2	3,1
23	300,0	328,3	-28,3
31	185,0	230,0	-45,0
39	224,2	277,9	-53,7
47	315,8	255,2	60,6
27	250,0	285,5	-35,5
35	284,9	257,9	27,0
51	182,7	172,8	9,9
43	154,7	200,0	-45,3
59	270,8	268,7	2,1
79	232,2	238,1	- 5,9
67	260,5	278,5	-18,0
55	240,4	225,3	15,1
75	278,6	281,4	- 2,8
71	238,9	238,2	0,7
63	259,6	262,8	- 3,2
24	419,7	366,6	53,1
32	201,9	269,1	-67,2
40	311,0	317,2	- 6,2
48	268,2	274,5	- 6,3
28	317,4	354,8	-37,4
36	419,0	307,2	111,8
52	195,7	222,3	-26,6
44	213,7	229,6	15,9
60	359,2	325,2	34,1
80	263,4	270,3	- 6,9
68	307,8	334,8	-27,0
56	287,3	257,7	29,6
76	331,5	323,2	8,3
72	277,9	288,8	-10,9
64	291,8	307,1	-15,3

Tableau 40

Comparaison entre les valeurs $T_{63,2\%}$ mesurées et
théorique (suc intestinal)

Lot No	Valeurs mesurées [min]	Valeurs théoriques [min]	Différences [min]
21	153,8	139,9	13,9
29	116,7	102,3	14,4
37	87,8	149,6	-61,8
45	174,8	166,8	8,0
25	74,5	97,3	-22,8
33	105,4	109,7	- 4,3
49	84,7	24,0	60,7
41	57,9	91,1	-33,2
57	98,3	106,2	- 7,9
77	123,5	124,1	- 0,6
65	135,8	116,4	19,4
53	95,2	111,0	-15,8
73	165,2	159,4	5,8
69	93,2	87,5	5,7
61	125,9	124,5	1,4
22	245,2	232,0	13,2
30	163,4	174,4	-11,0
38	201,3	222,0	-20,7
46	269,6	219,3	50,3
26	180,3	199,7	-19,4
34	197,5	192,1	5,4
50	168,8	106,6	62,2
42	122,7	153,8	-31,1
58	190,2	195,7	- 5,5
78	187,2	189,4	- 2,2
66	198,7	205,7	- 7,0
54	187,2	176,4	10,8
74	230,8	230,5	0,3
70	170,2	171,1	0,9
62	209,1	201,9	7,2
23	350,3	307,6	42,7
31	181,9	190,6	- 8,7
39	322,2	327,8	- 5,6
47	348,0	283,5	64,5
27	321,2	318,2	3,0
35	248,1	257,3	- 9,2
51	289,7	286,9	2,8
43	327,2	319,5	7,7
59	328,5	311,1	17,4
79	241,3	247,2	- 6,0
67	253,1	224,7	28,4
55	224,8	262,1	-37,3
75	248,3	248,8	- 0,5
71	265,3	272,1	- 6,8
63	223,9	236,4	-12,5
24	350,6	349,5	1,1
32	203,1	210,4	- 7,3
40	370,6	369,4	1,2
48	373,8	323,7	50,1
28	324,2	320,1	4,1
36	257,5	257,8	- 0,3
52	330,3	309,3	21,0
44	329,8	340,4	-10,6
60	354,2	333,0	21,2
80	251,2	267,4	-16,2
68	265,3	233,3	32,0
56	252,9	295,6	-42,7
76	252,9	289,2	-36,3
72	279,1	281,4	- 2,3
64	239,5	257,4	-17,9

V.3.5 *Commentaire des résultats des analyses*

*Analyse par régression multiple, trois facteurs,
4 épaisseurs, suc gastrique*

Si on essaie d'interpréter les tableaux 30 et 31, on s'aperçoit que l'adjonction d'un plastifiant (x_1) rend le film plus perméable en milieu acide. Le phénomène peut s'expliquer par une perturbation lors de la polymérisation ou par un écartement des chaînes du polymère. Le plastifiant crée une sorte de tamis (pores); nous qualifierons dorénavant ce phénomène d'"effet de tamis".

En ce qui concerne la composante linéaire du facteur pression (x_2), on ne constate qu'une faible influence pour les épaisseurs a et b, le film montrant encore à ce stade des défauts. Dans le cas de films plus épais (c et d), l'influence est significativement positive. Une augmentation de la pression de nébulisation rend les gouttelettes plus fines, donc le film plus homogène.

Une élévation de la température (x_3) abaisse la viscosité de la solution à nébuliser : on obtient ainsi plus rapidement un film homogène.

Pour les enrobages d'épaisseurs plus élevées, le phénomène est inverse, la chaleur provoquant une perte en plastifiant.

Le terme quadratique du plastifiant (x_4) porte le signe inverse de x_1 : le terme linéaire est négatif mais il est corrigé par le terme x_4 qui, lui, démontre l'effet favorable du plastifiant sur la formation du film. L'allure de la courbe montre qu'il existe un minimum pour $T_{63,2\%}$ dans les limites étudiées pour les épaisseurs c et d . On parle dans ce dernier cas d'un effet d'étalement ("spreading") qui agit à l'inverse de "l'effet de tamis". Le terme qualifiant l'interaction entre le plastifiant et la pression améliore le film d'une façon significativement positive. Il potentialise et corrige l'effet décrit par x_1 et x_2 .

x_6 exprime l'interaction entre plastifiant et température. Pour les couches minces de polymères, on constate à nouveau une influence positive importante alors que plus tard, au cours de l'application de l'enrobage sur les microgranules, la perte en plastifiant due à la chaleur annule cet effet.

Les termes de corrections quadratiques x_7 , x_8 et x_9 n'ont pratiquement pas de signification statistique si on choisit le seuil de signification à $F = 3,0$.

*Analyse par régression multiple, trois facteurs
4 épaisseurs, suc intestinal*

En analysant les tableaux 32 et 33, on constate que la valeur de x_1 (plastifiant), apparemment en contradiction avec l'analyse des tableaux 30 et 31, s'explique par le fait que le polymère gonfle beaucoup plus en milieu alcalin qu'en milieu acide à cause des groupements d'azote quaternaire. Le film hydraté ne montre plus d'"effet de tamis".

L'interprétation du tableau 32 montre que l'accroissement de la pression de nébulisation améliore la qualité du film en augmentant la finesse des gouttelettes. En contrepartie, le film s'hydrate moins facilement et présente une barrière de diffusion moins bonne. En d'autres termes, un mauvais film s'hydrate plus vite et possède une tortuosité plus grande.

Le coefficient x_3 , terme linéaire de l'influence de la température en milieu alcalin, décrit un effet inverse de celui qui a été démontré dans le tableau 31. Une augmentation de température n'améliore pas la qualité du film; au contraire, elle provoque déjà pour de faibles épaisseurs une perte en plastifiant. Pour des enrobages plus épais, l'effet est évidemment moins important, le film étant fortement hydraté.

Les termes x_4 à x_9 sont des termes quadratiques ou des termes d'interaction qui sont rarement significatifs. Ils apportent des corrections très faibles (positives ou négatives) au comportement apparemment linéaire des coefficients des variables 1 à 3.

*Analyse par régression multiple, 4 facteurs,
sucres gastrique et intestinal*

En faisant intervenir une 4ème variable (épaisseur) dans un modèle de "composite design" à 3 facteurs, on peut constater que le modèle perd de sa puissance (tabl. 39 et 40).

La régression multiple (méthode "stepwise") ne fait pas forcément appel à un plan d'expérience orthogonal. Elle nous a permis d'étudier l'influence de l'épaisseur par rapport aux autres paramètres étudiés préalablement (tabl. 37 et 38).

Pour l'étude du comportement du film en milieu acide et en milieu alcalin, il faut, indépendamment de l'analyse, tenir compte des caractères physico-chimiques de la substance modèle. Les deux milieux engendrent des types de diffusion différents.

Le modèle reflète très bien ce que nous attendions de l'analyse en ce qui concerne l'influence de l'épaisseur. Nous avons ainsi atteint le principal objectif de cette analyse.

Comme décrit plus haut (analyse de trois variables), nous observons à nouveau pour x_1 (plastifiant) un abaissement de la qualité du film en milieu acide; par contre, le gonflement important du film en milieu alcalin compense cet effet.

Ni le terme linéaire ni le terme quadratique de la variable pression n'ont une influence significative.

Pour la troisième variable, qui définit l'influence de la température, nous observons une inversion du sens de l'influence dans les deux milieux testés.

Pour un film qui gonfle très peu, l'étalement du polymère est amélioré par l'abaissement de la viscosité par la chaleur. Par contre, si le film gonfle et s'il présente une faible tortuosité, ce raisonnement n'est plus valable.

Pour les deux milieux, x_4 (épaisseur du film) est le facteur le plus important du système de libération. En milieu acide, l'effet est cependant nettement moins prononcé qu'en milieu basique. Dans le suc gastrique, ce coefficient est pratiquement linéaire mais il subit une atténuation en milieu basique (voir variable 14). x_5 , terme quadratique de la régression, est plus important en milieu gastrique que le terme linéaire et le corrige positivement dans le sens d'une amélioration de l'étalement du film.

x_6 et x_7 sont des termes d'interaction qui semblent avoir une forte importance lors de l'application

du film. Une comparaison avec les résultats obtenus ($T_{63,2\%}$) prouve que le modèle reflète bien la réalité.

x_{10} ne donne un terme significatif qu'en milieu basique, ce qui est confirmé par les valeurs expérimentales.

x_{12} (température) décrit l'augmentation de l'effet de l'étalement par l'abaissement de la viscosité (observation déjà faite pour le terme linéaire). L'augmentation de cet effet n'est plus significatif en milieu basique.

V.4 Facteurs influençant le passage de la vapeur d'eau à travers le film plan

L'influence de certains facteurs sur le passage de la vapeur d'eau a fait l'objet d'une étude partielle¹³³. Les facteurs que nous avons choisis ainsi que la méthode d'analyse sont analogues à ceux décrits au chapitre V.2. Dans le chapitre III.2.6, nous avons donné la méthode utilisée pour la détermination de la perméabilité à la vapeur d'eau. Les tableaux 41 et 42 résument les résultats complets de l'analyse pour les deux types de membranes (L et R).

Comme le montre le tableau 22, nous avons choisi les mêmes niveaux (chap. V.2) pour le modèle orthogonal composé lors de l'analyse de la perméabilité à l'acide salicylique. En plus, des valeurs intermédiaires sont

Tableau 41
Perméabilité à la vapeur d'eau
Céram, type 11

Composition de la membrane	$V \cdot 10^{16}$ Molécules·sec ⁻¹	$w_L \cdot 10^{15}$ Molécules·sec ⁻¹	Test de linéarité F_{calc} $\left[F_{(4,20)} = 2,69 \right]$ $\left[F_{0,05} \right]$	Test de dépendance F_{calc} $\left[F_{(1,5)} = 6,11 \right]$ $\left[F_{0,05} \right]$	r
40-R-00	8,39	2,10	1,94	1582	0,991
60-R-00	7,53	2,40	1,17	984	0,986
80-R-00	7,19	4,29	0,41	280	0,953
100-R-00	6,63	2,00	0,47	1098	0,987
120-R-00	5,58	1,25	0,36	1965	0,993
40-R-10	6,85	1,76	0,36	1507	0,991
60-R-10	5,93	1,49	0,86	1572	0,991
80-R-10	5,85	0,73	1,43	6434	0,998
100-R-10	5,70	3,08	0,04	367	0,964
120-R-10	4,90	0,66	1,57	5382	0,997
40-R-20	7,90	1,00	0,62	6187	0,998
60-R-20	7,31	6,16	0,17	141	0,913
80-R-20	6,83	3,39	0,11	405	0,967
100-R-20	6,24	0,66	0,72	8791	0,998
120-R-20	5,80	2,31	0,12	630	0,979

Tableau 42
Perméabilité à la vapeur d'eau
(Membrane type L)

Composition de la membrane	$V \cdot 10^{16}$ Molécules·sec ⁻¹	$s_b \cdot 10^{15}$ Molécules·sec ⁻¹	Test de linéarité $F_{calc} \left[\begin{matrix} (4,30) \\ F_{0,05} \end{matrix} \right] = 2,69$	Test de dépendance $F_{calc} \left[\begin{matrix} (1,5) \\ F_{0,05} \end{matrix} \right] = 6,61$	r
15-L-00	7,64	5,54	0,00	189	0,967
20-L-00	4,59	5,49	0,05	49	0,928
25-L-00	3,93	4,53	0,04	75	0,923
30-L-00	3,77	4,09	0,47	85	0,931
35-L-00	3,13	5,60	0,82	82	0,929
15-L-10	8,98	9,98	0,00	80	0,928
20-L-10	6,18	1,52	0,05	1654	0,996
25-L-10	5,21	2,37	0,04	479	0,987
30-L-10	4,25	3,47	0,02	149	0,959
35-L-10	3,46	0,42	0,86	6520	0,999
15-L-20	8,47	0,85	1,52	9908	0,999
20-L-20	7,27	1,22	0,15	3518	0,998
25-L-20	6,06	1,26	0,15	2327	0,997
30-L-20	5,46	1,03	0,41	2793	0,998
35-L-20	4,35	0,63	0,12	6043	0,999

données pour permettre le calcul ultérieur des coefficients propres à chaque composition de membranes selon la théorie décrite au chapitre III.2.6. Nous avons testé statistiquement l'hypothèse $H_0 : \beta = 0$ qui sera rejetée par la suite pour la totalité des essais. En plus, nous avons examiné la linéarité de la fonction à l'aide d'un test de F que nous accepterons pour toutes les analyses (tabl. 41 et 42).

Une analyse simple (test de parallélisme), apporte une première interprétation des résultats (tabl. 43 et 44).

Tableau 43

Perméabilité à la vapeur d'eau

Test de parallélisme entre différentes épaisseurs

(Membrane type R)

	40-R-00	60-R-00	80-R-00	100-R-00	120-R-00
40-R-00		$\neq_{**}$	$\neq_*$	$\neq_{***}$	$\neq_{***}$
60-R-00			$//_o$	$\neq_{**}$	$\neq_{***}$
80-R-00				$//_o$	$\neq_{***}$
100-R-00					$\neq_{***}$
120-R-00					

Tableau 43 (suite)

	40-R-10	60-R-10	80-R-10	100-R-10	120-R-10
40-R-10		$\#_{***}$	$\#_{***}$	$\#_*$	$\#_{***}$
60-R-10			// _o	// _o	$\#_{***}$
80-R-10				// _o	$\#_{***}$
100-R-10					$\#_{**}$
120-R-10					
	40-R-20	60-R-20	80-R-20	100-R-20	120-R-10
40-R-20		// _o	$\#_{**}$	$\#_{***}$	$\#_{***}$
60-R-20			// _o	// _o	$\#_*$
80-R-20				// _o	$\#_*$
100-R-20					// _o
120-R-20					

(Explication des symboles : v. page 116)

Tableau 44

Perméabilité à la vapeur d'eau
Test de parallélisme entre différentes épaisseurs
(Membrane type L)

	15-L-00	20-L-00	25-L-00	30-L-00	35-L-00
15-L-00		++**	++***	++***	++***
20-L-00			//o	//o	//o
25-L-00				//o	//o
30-L-00					//o
35-L-00					
	15-L-10	20-L-10	25-L-10	30-L-10	35-L-10
15-L-10		++*	++**	++***	++***
20-L-10			++**	++***	++***
25-L-10				++*	++***
30-L-10					++*
35-L-10					
	15-L-20	20-L-20	25-L-20	30-L-20	35-L-20
15-L-20		++***	++***	++***	++***
20-L-20			++***	++***	++***
25-L-20				++***	++***
30-L-20					++***
35-L-20					

(Explication des symboles : v. page 116)

Les figures 36 et 37 ont été tracées au moyen de l'ordinateur. Elles représentent la fonction $\frac{1}{R_{WVT}} = f(h)$ pour les types L et R et les 3 compositions analysées (0%, 10%, 20% de plastifiant).

Le tableau 45 donne la totalité des coefficients calculés; le tableau 46 résume sous forme d'analyse statistique l'ensemble des essais.

Tableau 45

Coefficients de la perméabilité à la vapeur d'eau

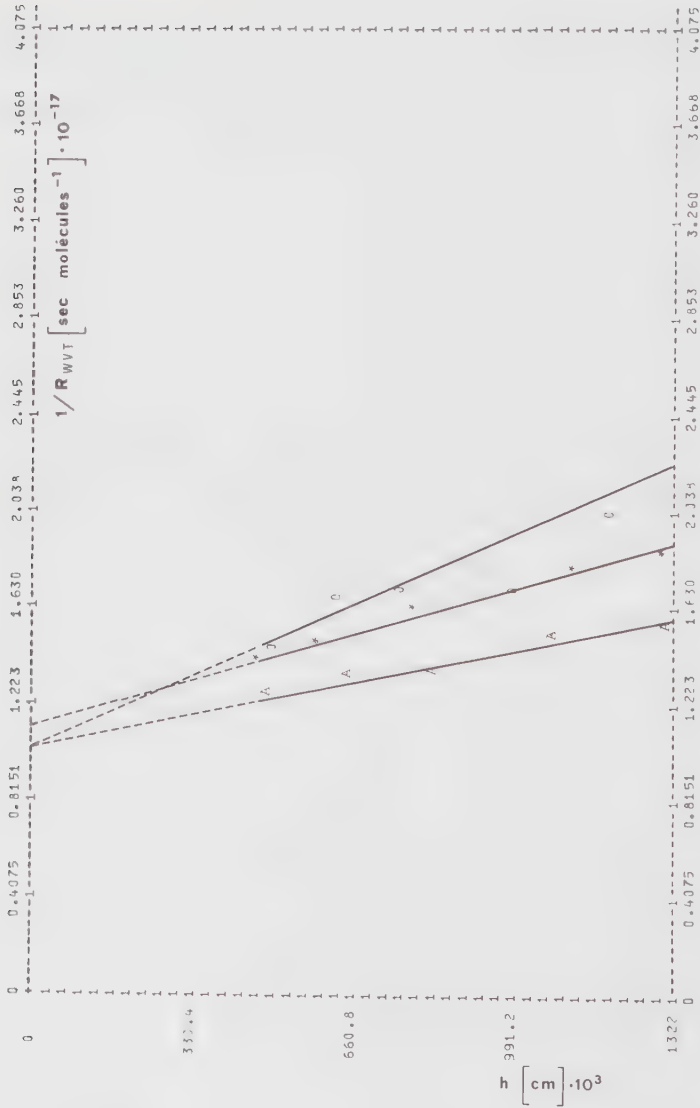
Type de membrane	Coefficient de perméabilité $\cdot 10^4$ [cm ² /sec]	Coefficient de diffusion intégral $\cdot 10^1$ [cm ² /sec]	Coefficient de solubilité 10^{-2}	
a) XX-R-00	6,31	2,52	1,45	0,961
XX-R-10	3,99	1,23	1,11	0,876
XX-R-20	3,21	1,23	1,08	0,936
XX-L-00	1,46	3,36	0,44	0,957
XX-L-10	1,50	0,13	0,09	0,944
XX-L-20	3,28	2,71	1,06	0,957

a) Composition v. page 117, tabl. 22.

Figure 36

Perméabilité à la vapeur d'eau

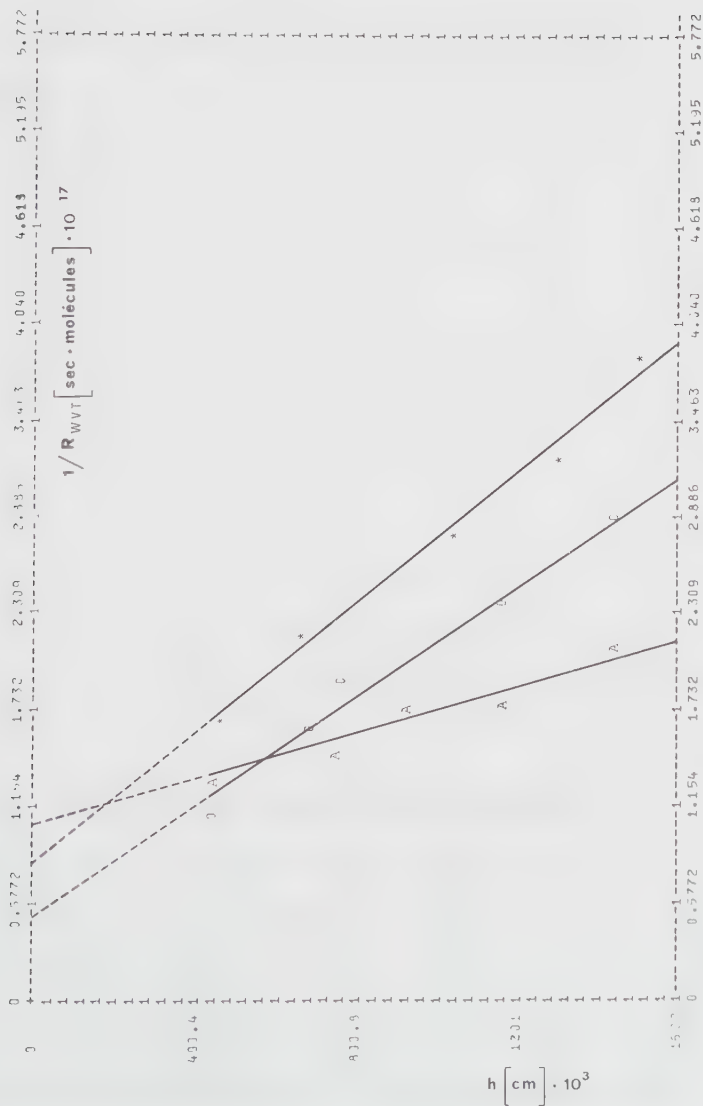
(Membrane type R)



O : 0% Triacétine A : 10% Triacétine * : 20% Triacétine

Figure 37

Perméabilité à la vapeur d'eau
(Membrane type L)



O : 0% Triacétine A : 10% Triacétine * : 20% Triacétine

Tableau 46

Perméabilité à la vapeur d'eau

Test de parallélisme entre différentes compositions

Composition des membranes	XX-R-00	XX-R-10	XX-R-20
XX-R-00		// _o	// _o
XX-R-10			// _o
XX-R-20			
	XX-L-00	XX-L-10	XX-L-20
XX-L-00		// _o	++ _*
XX-L-10			++ _{***}
XX-L-20			

(Explications : v. page 117)

L'analyse des valeurs CP_a à l'aide d'un simple test de parallélisme, ne permet pas d'expliquer les diverses influences d'une façon très satisfaisante. A nouveau, nous utiliserons une régression multiple pour saisir mathématiquement les variables. La vitesse de passage de la vapeur d'eau (R_{WVT}) a été choisie comme variable dépendante. Les tracés de courbes du modèle orthogonal composé faciliteront l'interprétation ultérieure.

Tableau 47

Résultats de l'analyse orthogonale composée

(Membrane type L)

Coefficients de l'équation quadratique $\left[\cdot 10^{-16} \right]$			
Terme constant :			
$b_0 = 5,20$			
Termes linéaires :			
$b_1 = -2,26 \quad b_2 = 0,80$			
Termes quadratiques :			
$b_{11} = 1,03 \quad b_{22} = -0,18$			
Terme de l'interaction :			
$b_{12} = 0,24$			
Coefficient de corrélation multiple : 0,987			
No de l'essai ^{a)}	Valeurs observées ^{b)} $v_o \cdot 10^{-16}$ [Molécules·sec ⁻¹]	Valeurs calculées $v_c \cdot 10^{-16}$ [Molécules·sec ⁻¹]	Différences $v_d \cdot 10^{-16}$ [Molécules·sec ⁻¹]
1	7,64	7,74	0,10
2	3,13	2,74	-0,39
3	8,47	8,86	0,39
4	4,95	4,83	-0,12
5	8,98	8,48	-0,50
6	3,46	3,97	0,51
7	3,93	4,21	0,29
8	6,08	5,81	-0,27
9	5,21	5,19	-0,02

a) v. page 117, tabl. 22.

b) v. page 151, tabl. 42.

Figure 38

Perméabilité de la membrane type L à la vapeur d'eau
(Contribution des paramètres x_1 et x_2 à la vitesse V)

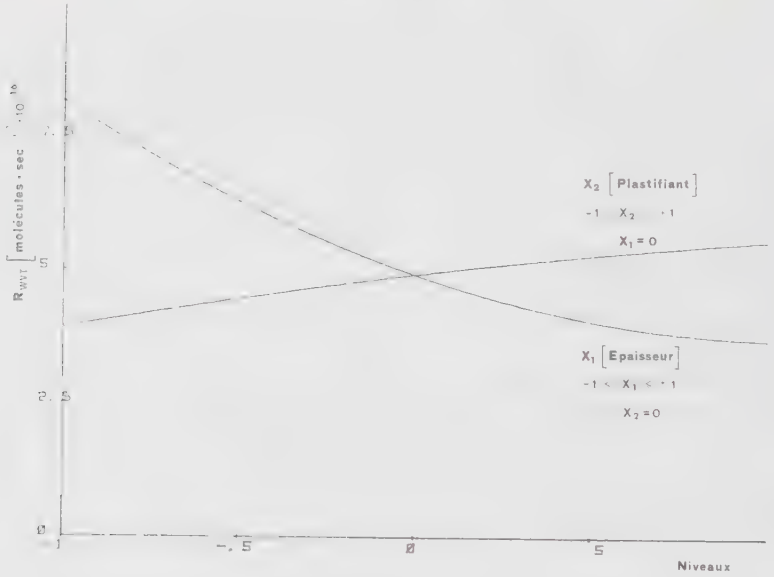


Figure 39

Design du modèle orthogonal composé
(Membrane type L)

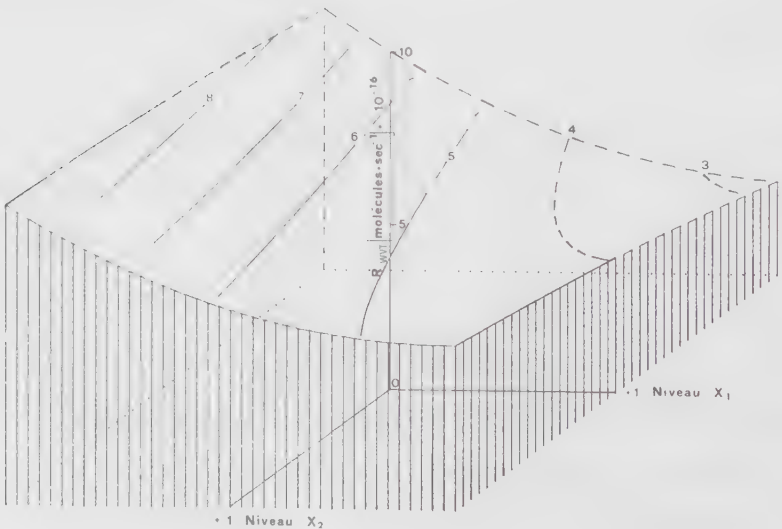


Tableau 48

Résultats de l'analyse orthogonale composée
(Membrane type R)

Coefficients de l'équation quadratique $\left[\cdot 10^{-16} \right]$			
Terme constant :			
$b_0 = 5,90$			
Termes linéaires :			
$b_1 = -1,14 \quad b_2 = -0,10$			
Termes quadratiques :			
$b_{11} = 0,06 \quad b_{22} = 1,08$			
Terme de l'interaction :			
$b_{12} = 0,17$			
Coefficient de corrélation multiple : 0,995			
No de l'essai ^{a)}	Valeurs observées ^{b)} $v_o \cdot 10^{-16}$ [Molécules·sec ⁻¹]	Valeurs calculées $v_c \cdot 10^{-16}$ [Molécules·sec ⁻¹]	Différences $v_d \cdot 10^{-16}$ [Molécules·sec ⁻¹]
1	8,39	8,35	-0,04
2	5,58	5,71	0,13
3	7,90	7,79	-0,11
4	5,80	5,86	0,06
5	6,85	6,99	0,14
6	4,90	4,71	-0,19
7	7,19	7,09	-0,10
8	6,83	6,88	0,05
9	5,85	5,90	0,05

a) v. page 117, tabl. 22.

b) v. page 150, tabl. 41.

Figure 40

Perméabilité de la membrane type R à la vapeur d'eau
(Contribution des paramètres x_1 et x_2 à la vitesse V)

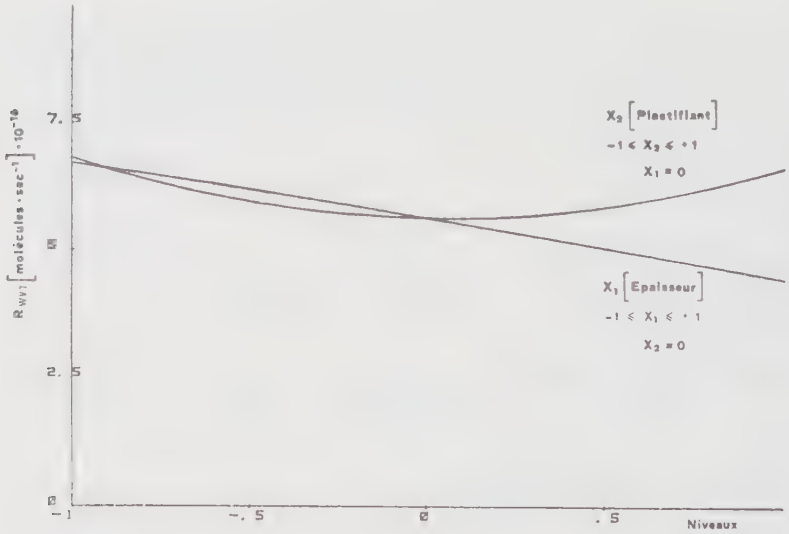
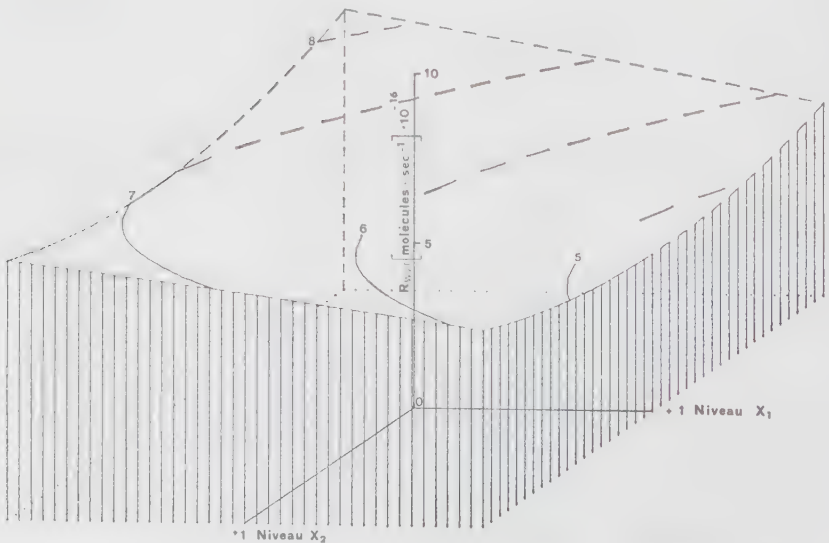


Figure 41

Design du modèle orthogonal composé
(Membrane type R)



V.4.1 *Commentaire des résultats*

Nous constatons que les quantités d'eau diffusant à travers les films testés sont des fonctions linéaires du temps (tabl. 41 et 42) et dépendent de l'épaisseur et de la composition du film. Pour un polymère de composition fixe, la variable dépendante $\frac{1}{R_{WVT}}$ est une fonction linéaire de l'épaisseur (fig. 36 et 37).

Le coefficient de perméabilité reflète l'interaction entre la vapeur d'eau et le film. La diffusion à travers celui-ci peut être déterminée par la pente ($1/PAC_0$), d'où on peut tirer P (tabl. 45). Les deux types de membranes montrent un comportement fort différent. Pour les membranes L, le plastifiant semble augmenter la valeur de ce coefficient (P). L'effet est inverse pour les membranes R. La différence entre 10 et 20% de plastifiant n'est pas significative pour le film R, de même que pour les membranes L qui en contiennent 0 et 10%. Les films obtenus par évaporation lente montrent sans exception une perméabilité plus faible que ceux obtenus par nébulisation.

L'ordonnée à l'origine $\frac{L}{\bar{D}Ac_0}$ est dépendante de la géométrie du modèle. L , A et c_0 pouvant être considérés comme constants pendant la durée de l'expérience, la valeur de $\bar{D}$ peut être calculée (tabl. 45).

La linéarité de la fonction (18) indique que $\bar{D}$ est dépendant uniquement de c_0 (et évidemment des paramètres de géométrie) et non pas de l'épaisseur. Les valeurs trouvées sont proches de celles de la diffusion libre de l'eau dans l'air.

Les "composite plots" (fig. 38 à 41) nous donnent de plus amples informations. Nous constatons que le modèle s'adapte extrêmement bien pour les deux films ($r = 0,99$ pour les membranes du type L et $r = 0,98$ pour les membrane du type R). Les différences entre les valeurs du modèle et les valeurs mesurées sont pour la plupart à l'intérieur des marges d'erreur données pour la méthode.

La figure 40 (type R) montre que la vitesse de perméation décroît d'une façon presque linéaire avec l'augmentation de la quantité de polymère. Une faible proportion de plastifiant diminue la vitesse de passage de la vapeur d'eau alors qu'une concentration élevée l'augmente; ceci peut s'expliquer par un changement de la structure du film, c'est-à-dire un écartement des chaînes de macromolécules par les molécules du plastifiant.

La figure 41 montre qu'il n'y a pas de minimum de vitesse de perméabilité dans les limites testées. Dans la figure 38 (type L), nous voyons l'influence non linéaire de x_1 ; x_2 ne présente pas de minimum vers le milieu du modèle.

L'image des modèles à trois dimensions (fig. 39 et 41) est finalement assez semblable pour les deux types de films, même si la décomposition met à jour des influences fort différentes des variables choisies. Ceci montre que la façon de préparer un film est d'une extrême importance et que toute corrélation entre films libres et films appliqués est dangereuse; en effet, cette étude révèle que l'influence du facteur plastifiant est différente, voire inversée selon le modèle de film utilisé.

1.2.1. Conclusion

En comparant les résultats obtenus avec les films libres et appliqués, on s'aperçoit à l'aide du modèle mathématique que les techniques décrites pour fabriquer des films libres ne peuvent simuler d'une façon exacte les caractéristiques d'un film sur une forme galénique. Hess⁶² arrive à la même conclusion sans toutefois donner de preuves à l'appui. Par contre, il est certain que le modèle mathématique utilisé pour des films libres permet d'élucider des phénomènes fondamentaux tels que les interactions entre température et plastifiant. De plus, l'analyse décrite rend possible l'étude rapide de l'influence de toutes sortes de facteurs lors de la mise au point du médicament et donne par là, la possibilité au galénicien de choisir les conditions les plus favorables.

VI. Conclusions générales et résumé

Ce travail a été consacré à la recherche de moyens d'exploration mathématiques qui peuvent être utiles lors de la mise au point d'une forme galénique à libération contrôlée basée sur le principe de la diffusion.

Au stade où cette étude a été arrêtée, il est encore difficile de se prononcer sur la validité de ces méthodes. Toutefois, chacune de ces investigations peut apporter des éléments importants nécessaires à l'élaboration d'un médicament.

Le chapitre III, première partie du travail pratique, décrit les méthodes physico-chimiques utilisées pour caractériser les films de polymère et rend compte des premiers résultats obtenus dans les milieux gastrique et intestinal. A la lumière de ces essais, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- Les deux types de films plans et libres (L et R) peuvent être fabriqués avec une bonne reproductibilité.
- Le gonflement des films est significativement différent dans les deux milieux testés.
- La structure microscopique varie fortement suivant le mode de préparation de films plans.

- La différence de surface effective de diffusion entre les types L et R est peu importante.
- La faible solubilité du polymère à des pH inférieurs à 8, indiquée par le fabricant, est confirmée.
- Selon leur mode de préparation, les films montrent une perméabilité très variable à la vapeur d'eau ainsi qu'à l'acide salicylique employé comme traceur durant tout le travail.

Le chapitre IV relate la fabrication et l'évaluation biopharmaceutique d'une forme galénique à libération contrôlée, soit des microgranules enrobés. Les résultats obtenus conduisent aux conclusions suivantes :

- Les microgranules contenant 80% de principe actif enrobés d'une fine couche de polymère répondent aux exigences d'une forme à libération contrôlée, selon les critères cités.
- Il est possible de produire à petite échelle des microgranules enrobés dont la vitesse de libération est reproductible.
- La méthode RRSW permet de décrire les profils de dissolution.
- La pharmacocinétique du principe actif choisi étant connue, l'ordinateur digital offre un moyen de simuler

les taux plasmatiques escomptés lors de futurs tests pharmacologiques.

Le cinquième et dernier chapitre traite des résultats obtenus après modification de certaines variables influençant les propriétés des films libres L et R, ainsi que ceux appliqués sur les microgranules; ils peuvent être résumés comme suit :

- Nous avons utilisé pour les films libres l'hypothèse de base que les variables (plastifiant et épaisseur) influençant la perméabilité peuvent être saisies dans un modèle dit "orthogonal composé", retenu pour le nombre limité de résultats expérimentaux qu'il exige. Ce modèle s'est montré concluant pour les membranes obtenues par évaporation rapide dans les deux milieux testés.
- Pour les membranes du type L, le modèle est satisfaisant dans les tests effectués dans le milieu gastrique où l'on constate l'influence extrêmement importante du plastifiant sur la perméabilité à l'acide salicylique.
- L'analyse de la perméabilité à la vapeur d'eau de films plans s'est révélée extrêmement intéressante. Elle est influencée de manière très variable par le plastifiant selon le mode de préparation du film. Il est donc difficile de prévoir la perméabilité d'un film appliqué,

par extrapolation des valeurs obtenues avec un film libre.

- Le mode d'analyse utilisé pour les tests de libération diffère volontairement du précédent.

Dans une analyse de régression multiple, nous faisons intervenir les facteurs suivants comme valeurs indépendantes : pression de nébulisation lors de l'enrobage, température au niveau de la charge, quantité de plastifiant et d'enrobage utilisé pour le film; la variable dépendante est la valeur $T_{63,2\%}$ (temps nécessaire pour libérer 63,2% du principe actif). Nous avons déterminé l'importance relative des paramètres choisis et constatons que le rang des facteurs varie suivant l'épaisseur du film et le milieu testé.

L'analyse montre non seulement l'importance de l'épaisseur mais aussi celle du plastifiant et de la température; les termes d'interaction entre variables se sont révélés d'une grande signification et rendent l'interprétation du modèle assez difficile. Néanmoins, il est possible de voir que la libération en milieu basique est principalement influencée par l'épaisseur de la membrane et que d'autres facteurs perdent de leur importance.

Ce travail a donc permis de démontrer que les modèles mathématiques tels que l' "orthogonal composé" sont des outils fort précieux pour le développement pharmaceutique.

Nous montrons que ce procédé permet d'apporter des réponses rapides dans des cas où des facteurs complexes peuvent influencer la libération ainsi que la perméabilité à la vapeur d'eau.

La linéarisation de profils de dissolution selon RRSW à l'aide de la méthode de la vraisemblance maximale est très utile lors de la simulation de taux plasmatiques.

Au stade du développement d'un nouveau produit, il est possible, par cette méthode, d'entreprendre dès le début, des essais *in vivo* avec une forme galénique tenant compte des exigences formulées par les cliniciens.

De même, ce type d'étude permettrait d'utiliser judicieusement les nouveaux dérivés acryliques mis sur le marché sous forme d'émulsion aqueuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Himmel R.K.*, A.P.V. Informationsdienst 4, 206 (1968).
2. *List P.H.* et *Hörhammer L.*, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4ème éd., Teil VII A, 1971, p. 499.
3. *Speiser P.*, Labo-Pharma-Problèmes et Techniques 22, 976 (1974).
4. *Herbig J.A.*, Encyclopaedia of Chemical Technology, Microencapsulation, 2ème éd., vol. 13, Interscience Pub. Div., John Wiley Sons, New York, 1967, p. 436.
5. *Lasswell A.A.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 59, 1367 (1970).
6. *Nack H.*, J. Soc. Cosmet. Chem. 21, 85 (1970).
7. *Bakan J.A.* et *Anderson J.L.*, dans The theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea and Febiger, Philadelphia, 1970, p. 384.
8. *Doelker E.* et *Buri P.*, Pharm. Acta Helv. 50, 73 (1975).
9. *Gutcho M.*, Technology and Microencapsulation, Noyes Data Corp., Park Ridge, 1972.
10. *Leonards J.R.* et *Levy G.*, JAMA 193, 93 (1965).
11. *Flinn J.E.* et *Nack H.*, Chem. Ing. 74, 171 (1967).
12. *Flinn J.E.* et *Nack H.*, Battelle Tech. Rev. 16, 2 (1967).
13. *Goldberger W.M.* et *Nack H.*, Battelle Tech. Rev. 13, 3 (1964).
14. Post-graduate School on Microencapsulation, Chelsea College, London, 1974.
15. *Wurster D.E.*, U.S. Pat. 2 648 609 (1953).
16. *Wurster D.E.*, U.S. Pat. 2 799 241 (1957).
17. *Wurster D.E.*, U.S. Pat. 3 253 944 (1966).

18. *Wurster D.E.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 48, 451 (1959).
19. *Mesnard H.W.*, *Rosen E.* et *Scott M.W.*, U.S. Pat. 2 986 475 (1961).
20. *Grass G.M.*, U.S. Pat. 3 237 596 (1966).
21. *Robinson M.J.*, *Grass G.M.* et *Lantz R.J.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 57, 1983 (1968).
22. *Sachscl G.F.* et *Nack H.*, U.S. Pat. 3 202 533 (1965).
23. *Blythe R.H.*, U.S. Pat. 2 738 303 (1956).
24. *McDonnell D.R.*, Can. Pat. 547 930 (1957).
25. *Rosen E.* et *Swintosky J.V.*, J. Pharm. Pharmacol. 12, 237 (1960).
26. *Kleber J.W.*, *Nash J.F.* et *Lee Ch.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 1519 (1964).
27. *Rosen E.*, *Ellison Th.*, *Tannenbaum Ph.*, *Free Sp.M.* et *Crosley A.P.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 56, 365 (1967).
28. *Ventouras K.*, Thèse Université de Genève, à paraître.
29. *John Ph.M.* et *Becker Ch.H.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 57, 587 (1968).
30. *Robinson M.J.* et *Swintosky J.V.*, J. Amer Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 48, 473 (1959).
31. *Cusimano A.G.* et *Becker Ch. H.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 57, 1104 (1968).
32. *Raghunathan Y.* et *Becker Ch.H.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 57, 1748 (1968).
33. *Smith W.E.*, *Buehler J.D.* et *Robinson M.J.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 59, 776 (1970).
34. *Robinson M.J.* et *Svederes E.V.*, U.S. Pat. 2 805 977 (1957).
35. *Somerville G.R.*, U.S. Pat. 3 015 128 (1962).
36. *Hochberg M.* et *Ely Ch.*, U.S. Pat. 3 067 104 (1962).

37. Baer C.A. et Steeves R.V. U.S. Pat. 2 846 971 (1958).
38. The National Cash Register Co., Chem. Eng. News 39, 42 (1961).
39. Chang T.M.S., Science 146, 524 (1964).
40. Luzzi A.L., Zoglio M.A. et Maulding H.V., J. Pharm. Sci. (Washington) 59, 338 (1970).
41. Chang T.M.S., McIntosh F.C. et Mason S.G., Can. J. Physiol. Pharmacol. 44, 115 (1966).
42. Koishi M., Fukuhara N. et Kondo T., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 17, 804 (1969).
43. Koishi M., Fukuhara N. et Kondo T., Can. J. Chem. 47, 3447 (1969).
44. Shigeri Y., Koishi M., Kondo T., Shiba M. et Tomioka S., Can. J. Chem. 48, 2047 (1970).
45. Merkle H.P. et Speiser P., Pharm. Ind. 37, 555 (1975).
46. Langer G., Grove D. et Yamate G., U.S. Pat. 3 159 874 (1964).
47. Langer G., Grove D. et Yamate G., U.S. Pat. 3 294 704 (1964).
48. Berger B.B., Miller C.D. et Langer G., U.S. Pat. 3 208 951 (1965).
49. Birrenbach G., Thèse ETH Zürich, no 5071 (1973).
50. Champetier G. et Rabaté H., Physique des Peintures Vernis et Pigments, 1ère éd., tome I, Dunod-Paris, 1956.
51. Bayer K., Thèse ETH Zürich, no 4551 (1970).
52. Van Oesteren K.A., Korrosionsschutz durch Anstrichstoffe, Wissenschaftliche Verlags GmbH, Stuttgart, 1961, p. 186.
53. Banker G.S., J. Pharm. Sci. (Washington) 55, 81 (1966).
54. Roland M. et Tamba Vemba A., Labo-Pharma-Problèmes et Techniques 22, 935 (1974).
55. Ritschel W.A., Pharm. Ind. 27, 391 (1965).

56. *Ritschel W.A.*, Pharm. Ind. 27, 470 (1965).
57. *Franck J.*, Labo-Pharma-Problèmes et Techniques 22, 933 (1974).
58. *Toorley J.T.* et *Lee C.O.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 27, 379 (1938).
59. *Brenner J.*, Pharm. Acta Helv. 18, 283 (1943).
60. *Eastman Kodak*, U.S. Pat. 2 196 768 (1940).
61. *Malm C.J.*, *Emerson I.* et *Hiatt G.D.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 40, 520 (1951).
62. *Hess H.* et *Janssen H.J.*, Pharm. Acta Helv. 44, 581 (1969).
63. *Gross H.M.* et *Endicott C.J.*, Drug Cosmet. Ind. 86, 170 (1960).
64. *Doerr D.W.*, *Serles E.R.* et *Deardorff D.L.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 43, 433 (1954).
65. *Gans E.H.* et *Chavkin L.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 43, 483 (1954).
66. *Kedvessy G.* et *Selmecezi A.*, Dtsch. Apoth. Ztg. 102, 635 (1962).
67. *Golod W.H.* et *Huyck C.L.*, Drug Cosmet. Ind. 77, 620 (1955).
68. *Münzel K.*, Pharm. Acta Helv. 38, 65 (1963).
69. *List P.H.* et *Hörhammer L.*, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4ème éd., Teil VII A, 1971, p. 739.
70. *Wagner J.G.*, *Brignall T.W.* et *Long St.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 48, 244 (1959).
71. *Wagner J.G.*, *Veldkamp W.* et *Long St.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 49, 128 (1960).
72. *Wagner J.G.*, *Ryan G.W.*, *Kubiak E.* et *Long St.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 49, 133 (1960).
73. *Ida T.*, J. Pharm. Soc. Jap. 78, 501 (1958).

74. *Ida T.*, J. Pharm. Soc. Jap. 78, 616 (1958).
75. *Ida T.*, J. Pharm. Soc. Jap. 78, 651 (1958).
76. *Ida T.*, J. Pharm. Soc. Jap. 78, 655 (1968).
77. *Ida T.*, J. Pharm. Soc. Jap. 79, 276 (1959).
78. *Utsumi I.*, *Ida T.*, *Takahashi S.* et *Sugimoto N.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 50, 592 (1961).
79. *Ida T.*, *Kikuchi S.*, *Takahashi S.* et *Utsumi I.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 51, 1061 (1962).
80. *Falck W.* et *Rothgang G.*, Pharm. Ind. 22, 441 (1960).
81. *Rothgang G.*, A.P.V. Informationsdienst 4, 108 (1961).
82. *Neuhof E.W.*, Pharm. Ind. 20, 548 (1958).
83. *Mody D.S.*, *Scott M.W.* et *Lieberman H.A.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 949 (1964).
84. *Schalker W.L.* et *Vincent M.C.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 818 (1964).
85. *Lefort J.*, *Floucat L.*, *Priour P.*, *Duchêne D.* et *Seiller M.*, Ann. Pharm. Franç. 31, 647 (1973).
86. *Sciuk J.*, Pharm. Ind. 24, 586 (1962).
87. *Nomura H.*, *Noguchi Y.*, *Hirano H.* et *Miyata K.*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 16, 1867 (1968).
88. *Münzel K.*, Recent Advances in Pharmaceutical Coating, F. Hoffmann-La Roche, Basel, 1970.
89. *Kläui H.*, Schweiz. Apoth. Ztg. 95, 153 (1957).
90. *Wilken L.O.*, *Kochhar M.M.*, *Bennett D.P.* et *Cosgrove F.P.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 51, 484 (1962).
91. *Lappas L.C.* et *McKeehan W.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 54, 176 (1965).
92. *Lappas L.C.* et *McKeehan W.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 56, 1257 (1967).
93. *Wagner J.G.* et *Long St.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 49, 121 (1960).

94. Ito R., Studies on the teratogenicity of a New Enteric Coating Material, Department of Pharmacology Toho University, Tokyo, Japan, 1970.
95. HPMCP, Technical Bulletin of HPMCP, Appendix 1 and 2, Shinetsu Chemical Comp. Tokyo, Japan.
96. Lehmann K., Pharm. Ind. 29, 396 (1957).
97. Lehmann K. et Dreher D., Pharm. Ind. 31, 319 (1969).
98. Lehmann K., A.P.V. Informationsdienst 17, 48 (1971).
99. Lehmann K., Drugs Made Ger. 10, 115 (1967).
100. Lehmann K. et Dreher D., Pharm. Ind. 31, 409 (1969).
101. Lehmann K., Drugs Made Ger. 12, 59 (1969).
102. Lehmann K. et Dreher D., Drugs Made Ger. 11, 34 (1968).
103. Lehmann K., Pharma Int. 3, 34 (1971).
104. Lehmann K., Manuf. Chem. Aerosol News 44, 39 (1973).
105. Lappas L.C. et McKeehan W., J. Pharm. Sci. (Washington) 51, 808 (1962).
106. Schou A. et Rasmussen P., Farm. Tidende 78, 81 (1968).
107. Luzzi L.A. et Gerraughty R.J., J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 429 (1964).
108. Luzzi L.A. et Gerraughty R.J., J. Pharm. Sci. (Washington) 56, 1174 (1967).
109. Fites A.L., Banker G.S. et Smollen V.F., J. Pharm. Sci. (Washington) 59, 610 (1970).
110. Arnold H.H., J. Polym. Sci. 55, 233 (1961).
111. Gregor H.P. et Kantner E., J. Phys. Chem. 61, 1169 (1957).
112. Lakshminarayanaiah N., J. Appl. Polym. Sci. 9, 1285 (1965).
113. Woodruff Ch.W., Peck G.E. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 1956 (1972).

114. *Lachmann L., Swartz Ch.J. et Cooper J.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 49, 213 (1960).
115. *Lachmann L. et Drubulis A.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 639 (1964).
116. *Kanig J.L. et Goodman H.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 51, 77 (1962).
117. *Zaro J.J. et Smith W.E.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 814 (1972).
118. *Munden B.J., DeKay H.G. et Banker G.S.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 395 (1964).
119. *Nessel R.J., DeKay H.G. et Banker G.S.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 790 (1964).
120. *Crawford R.R. et Esmerian O.K.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 60, 312 (1971).
121. *Shah N.B. et Sheth B.B.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 412 (1972).
122. *Pandula E. et Kovacs B.*, Acta Pharm. Hung. 36, 275 (1966).
123. *Erlenmann G.A.*, J. Soc. Cosmet. Chem. 22, 287 (1971).
124. *Parker J.W., Peck G.E. et Banker G.S.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 63, 119 (1974).
125. *Banker G.S., Gore A.Y. et Swarbrick J.*, J. Pharm. Pharmacol. 18, 457 (1966).
126. *Patel M., Patel J.M. et Lemberger A.P.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 287 (1964).
127. *Lindberg N.O.*, Acta Pharm. Suec. 8, 541 (1971).
128. *Lindberg N.O. et Jönsson E.*, Acta Pharm. Suec. 8, 589 (1971).
129. *Higuchi T. et Aguiar A.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 48, 574 (1959).
130. *Sciarra J.J. et Gidwani R.N.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 754 (1972).

121. Kim' n A.A., Folle L.J. et Roteman J., J. Phys. Chem. 61, 1290 (1957).
132. Karigman E., Nolaschi M. et Nikandiski H., J. Pharm. Sci. (Washington) 59, 1341 (1970).
133. Swarbrick J., Amann A.H. et Lindstrom R.E., J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 1645 (1972).
134. Lefort des Ylouses D., Thèse Paris-Sud, Serie E, no 31 (1974).
135. Rona R., Rapport du D.E.P.S. de Pharmacotechnie Industrielle, cité par référence 134, Paris, 1970-1971.
136. Bayer K., Soliva M. et Speiser P., Pharm. Ind. 34, 677 (1972).
137. Allen L.J., DeMeier J.D. et Koon H.J., J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 106 (1972).
138. Farhadieh B., Borodkin S. et Buddenhagen J.D., J. Pharm. Sci. (Washington) 60, 209 (1971).
139. Lehmann K. et Dreher D., Pharm. Ind. 34, 894 (1972).
140. Lippold B.H. et Lippold B.C., Pharm. Ind. 36, 432 (1974).
141. Rothgang G., Drugs Made Ger. 11, 117 (1968).
142. Rothgang G., A.P.V. Informationsdienst 4, 220 (1968).
143. Lippold B.C. et Lippold B.H., Pharm. Ind. 35, 729 (1973).
144. Lippold B.H. et Lippold B.C., Pharm. Ind. 35, 854 (1973).
145. Katalog pharmazeutischer Hilfstoffe, Arbeitsgruppe der Firmen Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche et Sandoz, Basel, 1974.
146. Plasticizers, Guidebook and Directory, Noyes Data Corp., Park Ridge, N.J., 1972.
147. Fiedler H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Kantor K.G., 3ème éd., Württenberg, 1971.

148. Information Pfizer A.G., Zürich.
149. Unna P.J. et Schulz K.H., Hautarzt 14, 423 (1963), cité par référence 147.
150. Lefort des Ylouses D., Labo-Pharma-Problèmes et Techniques 22, 959 (1974).
151. Amann A.H., Lindstrom R.E. et Swarbrick J., J. Pharm. Sci. (Washington) 63, 931 (1974).
152. Namp L.S., Gardner E.S., DeJort P., Gazzola J. et Difano D., J. Pharm. Sci. 62, 452 (1973).
153. American Society for Testing Materials, ASTM Standard on Plastics, E 96-53 T, 1127, 1961.
154. DIN 46 456.
155. Pharmacopea Helvetica, 6ème éd., tome I, 1971, p. 391.
156. Doelker E., Thèse Université de Genève, no 1572 (1972).
157. Wilcox C., Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. 12, 44 (1966).
158. Baner G.C., Gore A.Y. et Swarbrick J., J. Pharm. Pharmacol. 18, 205S (1966).
159. Herlitze W., Heiss R., Becker K. et Eichner K., Chem. Ing. Tech. 45, 485 (1973).
160. Stannett V. et Szwarc M., J. Polym. Sci. 16, 89 (1955).
161. Hebert R., Ind. Plast. Mod. 14, 40 (1962).
162. Lefaux R., Labo-Pharma-Problèmes et Techniques 19, 55 (1971).
163. Mell W.L.H., Kolloid-Z. 195, 43 (1964).
164. Münzel K., Büchi J. et Schultz O.E., Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1959, p. 45.
165. Maier K.H. et Scheuermann E.A., Kolloid-Z. 171, 122 (1960).
166. Swarbrick J. et Amann A.H., J. Pharm. Pharmacol. 20, 886 (1968).

167. Baddour R.F., Graves D.J. et Vieth W.R., J. Colloid Sci. 20, 1057 (1965).
168. Crank J., The Mathematics of Diffusion, Oxford Press, 1967, p. 42.
169. Gurny R., Pharm. Acta Helv. 51, 1 (1976).
170. Kildsig D.O., Nedrich R.L. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. (Washington) 59, 1635 (1970).
171. Jost W., Diffusion in Solids, Liquids, Gases, Academic, New York, 1952, p. 412.
172. Post-Graduate, School on Diffusion, in Pharmaceutical Formulation and Packaging, The School of Pharmacy of London, April 1975.
173. Pickard J.F., Rees J.E. et Elworthy P.H., J. Pharm. Pharmacol. 24, 139P (1972).
174. British Standards Institution, BS 3177, London, 1959.
175. Tappi-Standard Testing Method, T 448, M-49, Amer. Soc. for Testing and Material, Philadelphia, Pa.
176. Cairns J.A., Oswin C.R. et Paine F.A., Packaging for Climatic Protection, Newnes-Butterworths-London, 1ère éd., 1974, p. 36.
177. Lelie H.J., Mod. Packag. 42, 91 (1969).
178. Cairns J.A., Pira Special Report (IR 305) cité par référence 172.
179. Senf H.J., Wollmann H. et Cyranka U., J. Pharm. Sci. (Washington) 62, 2059 (1973).
180. Senf H.J., Wollmann H. et Cyranka U., J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 416 (1972).
181. Rodell M.B., Guess W.L. et Autian J., J. Pharm. Sci. (Washington) 55, 1429 (1966).
182. Powell D.R., Ph.D. Thesis, Purdue University (1967).
183. Donbrow M. et Friedman M., J. Pharm. Pharmacol. 26, 148 (1974).

184. *Anderson W., Armstrong P.A.M. et Abdel-Aziz S.A.M., J. Pharm. Pharmacol* 25, 137P (1973).
185. *Crevoisier C.A., Thèse Université de Genève, No 1676* (1974).
186. *Stricker H., Pharm. Ind.* 31, 794 (1969).
187. *Stricker H., Drug Research* 20, 391 (1970).
188. *Stricker H., Pharm. Ind.* 33, 157 (1971).
189. *Stricker H., Pharm. Ind.* 33, 446 (1971).
190. *Stricker H., Pharm. Ind.* 35, 13 (1973).
191. *Levering L.G. et McKee K.B., J. Pharm. Sci. (Washington)* 62, 971 (1973).
192. *Wise K., Meyer M.J. et Aulian J., J. Pharm. Sci. (Washington)* 61, 1775 (1972).
193. Sartorius Membranfilter, Resorptionsmodell nach Stricker, Anleitung für Einsatz und Auswertung, SM 16750.
194. Information, Sartorius Membranfilter, Göttingen, Deutschland.
195. *Agren A., Acta Pharm. Suec.* 5, 37 (1968).
196. *Lueck L.M., Nagai T. et Sonobe T., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 18, 2101 (1970).
197. *Manegold E. et Viets K., Kolloid-Z.* 56, 7 (1931).
198. *Notari R.E., dans Biopharmacie and Pharmacokinetic, Marcel Dekker Inc., New York, 1971, p. 80.*
199. *Linder A., Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner, Ingenieure, Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart, 1964, p. 147.*
200. *List P.H. et Hörhammer L., Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4ème éd., 1971, p. 114.*
201. *Hänselmann B. et Voigt R., Pharmazie* 26, 57 (1971).
202. *Rothgang G., A.P.V. Informationsdienst* 20, 39 (1974).

198. Knacke O. et Pohl H., Chem. Ing. Tech., 31 50 (1959).
199. Dolder R. et Rothgang G., A.P.V. Informationsdienst 17, 211 (1971).
200. Goodhart F.W., Draper J.R. et Ninger F.C., J. Pharm. Sci. (Washington) 62, 133 (1973).
206. Ries H.B., Aufber. Tech. (Sonderdruck) 3, 5, 10, 12 (1970).
207. Ries H.B., Aufber. Tech. (Sonderdruck) 11 (1971).
208. Köhler H., Thèse ETH Zürich, No 4386 (1969).
209. Lerk C.F., Bolink W.J. et Zuurman K., J. Pharm. Pharmacol. 25, 151P (1973).
210. Erikson St., dans The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea and Ferbiger, Philadelphia, 1970, p. 408.
211. Malinowski H.J. et Smith W.E., J. Pharm. Sci. (Washington) 63, 285 (1974).
212. Reynolds A.D., Manuf. Chem. Aerosol News 41, 41 (1970).
213. Woodruff W. et Nuessle N.O., J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 787 (1972).
214. Jullil I.M., Malinowski H.J. et Smith W.E., J. Pharm. Sci. (Washington) 61, 1466 (1972).
215. Conine J.W. et Hadley H.R., Drug Cosmet. Ind. 106, 38 (1970).
216. Malinowski H.J., Ph.D. thesis, Philadelphia college of Pharmacy and Science, Philadelphia, Pa., (1973).
217. Reier G.E. et Shangraw R.F., J. Pharm. Sci. (Washington) 55, 510 (1966).
218. Hennebo B., ALPI, le lit fluidisé (1971).
219. ... J.I., Pharm. Ind. 31, 11 (1969).
220. Wolf G., Pharm. Ind. 31, 172 (1969).
221. Ranney M.W., Powder Coatings and Fluidized Bed Techniques, Noyes Data Corp. N.J., 1971.

222. Wurster D.E., J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 49, 82 (1960).
223. Singiser R.E. et Lowenthal W., J. Pharm. Sci. (Washington) 50, 168 (1960).
224. Ritschel W.A., Pharm. Ind. 24, 415 (1962).
225. Caldwell H.C. et Rosen E., J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 1387 (1961).
226. Dittgen M. et Moldenhauer H., Pharmazie 25, 349 (1970).
227. Wolkoff H.N., Pinchuk G. et Shapiro P.H., J. Pharm. Sci. (Washington) 57, 317 (1968).
228. Gröning R., Information personnel, FIP (1975).
229. Rouiller M., Gurny R. et Doelker E., Acta Pharm. Tech. 21, 129 (1975).
230. Rouiller M., Gurny R. et Doelker E., Acta Pharm. Tech., à paraître.
231. Cordes G., Pharm. Ind. 31, 92 (1969).
232. Coletta V. et Rubin H., J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 953 (1964).
233. Coletta V. et Kennon L., J. Pharm. Sci. (Washington) 53, 1524 (1964).
234. Venturas K., Communication interne (1976).
235. Wagner J.G., Drug Int. Clin. Pharm. 4, 17 (1970).
236. Wagner J.G., Drug Int. Clin. Pharm. 4, 132 (1970).
237. Wurster D. et Taylor P.W., J. Pharm. Sci. (Washington) 54, 169 (1965).
238. Langenbucher F., Pharm. Acta Helv. 49, 187 (1974).
239. Bathe R.V., Häflinger O., Langenbucher F. et Schönleber D., Pharm. Acta Helv. 50, 3 (1975).
240. Jürgensen G., Acta Pharm. Suec. 10, 229 (1973).
241. Boymond M., Thèse Université de Genève, à paraître.

242. *Armand H., Jeannin C. et Verain A.*, J. Pharm. Belg. 30, 59 (1975).
243. *Armand H., Lemarie J.M., Graham G.P., Jeannin C. et Verain A.*, J. Pharm. Belg. 30, 159 (1975).
244. *Cakiryildiz C., Metha P.J., Rahmen W. et Schönleber D.*, Information interne Sandoz, A Condinuous Flow Apparatus for Dissolution.
245. *Cakiryildiz C., Metha P.J., Rahmen W. et Schönleber D.*, J. Pharm. Sci., à paraître.
246. *Langenbucher F.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 58, 1265 (1969).
247. *Wagner J.G.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 58, 1253 (1969).
248. *Gibaldi M. et Feldman St.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 56, 1238 (1967).
249. *Higuchi T.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 52, 1145 (1963).
250. *Desai S.J., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 54, 1459 (1965).
251. *Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 56, 315 (1967).
252. *Rosin P., Rammler E. et Sperling K.*, Korngrößenprobleme des Kohlenstaubes und ihre Bedeutung für die Vermahlung, VID-Verlag, Berlin, 1933.
253. *Weibull W.*, J. Appl. Mech. 18, 293 (1951).
254. *Langenbucher F.*, J. Pharm. Pharmacol. 24, 979 (1972).
255. *Behr M., Dietrich J., Mehta J., Reher D. et Sucker H.*, Pharm. Ind. 35, 210 (1973).
256. *Gurny R.*, Pharm. Ind., à paraître.
257. *Fisher R.A.*, Contributions to Mathematical Statistics, Wiley, New York, 1950.
258. *James F. et Roos M.*, A System for minimizing a function of n parameters and computing the parameter errors and correlations, Cern computer center, program Library, 1974.

259. James F., Function Minimization Cern, Geneva, 1972.
260. Czarnecki W., Hanken F. et Sucker H., Pharm. Ind. 37, 434 (1975).
261. Lazarus J. et Cooper J., J. Pharm. Sci. (Washington) 50, 715 (1961).
262. Garrett E.R., Abstract de la Conférence à Genève, 1973.
263. Hogben C.A., Tocco D.J., Brodie B.B. et Schanker L.S., J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 275 (1959).
264. Nelson E., Hanano M. et Levy G., J. Pharmacol. Exp. Ther. 153, 159 (1966).
265. Wagner J.G., Drug Intell. Clin. Pharm. 4, 92 (1970).
266. Kirschner L., Simon T.H. et Rasmussen C.E., J. Pharm. Sci. (Washington) 62, 117 (1973).
267. Ritschel W.A., The Role of Biological Half-Life in Biopharmaceutics, FIP Congress Genève, 1970.
268. Franke D.E. et Whitney H.A.K., Perspectives in Clinical Pharmacy, 1ère éd., Drug Intelligence Publ., Hamilton Illinois, 1972.
269. Parrott E.L., J. Amer. Pharm. Educ. 31, 154 (1967).
270. Hangartner W., Die Salicylsäure und ihre Abkömmlinge, Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1ère éd., 1974.
271. Hogben C.A.M., Fed. Proc. 19, 864 (1960).
272. Hogben C.A.M., Schanker L.S., Tocco D.J. et Brodie B.B., J. Pharmacol. Exp. Ther. 120, 540 (1957).
273. Gibaldi M. et Kanig J.L., Arch. Int. Pharmacodyn. 161, 343 (1966).
274. Levy G., J. Amer. Pharm. Ass. NS 4, 17 (1964).
275. Ritschel W.A., Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1973, p. 396.
276. Rowland M. et Beckett A.H., J. Pharm. Pharmacol 16, 156T (1964).

277. *Robinson J.R. et Eriksen S.P.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 55, 1254 (1966).
278. *Soliva M. et Speiser P.*, Pharm. Acta Helv. 41, 176 (1966).
279. *Nelson E.*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci.Ed.) 46, 572 (1967).
280. *Wiegand R.G. et Taylor J.D.*, Drug Stand. 27, 165 (1959).
281. *Wagner J.*, Drug Stand. 27, 178 (1959).
282. *Jecklin T.*, Thèse ETH Zürich, No 3704 (1965).
283. *Levy G., Guntow R.H. et Rutowski J.M.*, Cand. Med. Ass. J. 85, 414 (1961).
284. *Münzel K.*, Dtsch. Apoth. Ztg. 104, 844 (1964).
285. *Ehrhart L., Patt L. et Schindler E.*, Pharm. Ind. 35, 719 (1973).
286. *Box G.E.P. et Wilson K.B.*, J. Royal Stat. Soc. 13, 1 (1951).
287. *Davies O.L.*, Design and Analysis of Industrial Experiments, Oliver and Boyd, 2ème éd., 1971, p. 495.
288. *Dixon W.J.*, BMD, Biomedical Computer Programs, University of California Press, Berkley, 3ème éd., 1973.
289. *Draper N. et Smith H.*, Applied Regression Analysis, John Wiley, 1966, p. 178.
290. *Schwartz J.B., Flamholz J.R. et Press R.H.*, J. Pharm. Sci. (Washington) 62, 1518 (1973).
291. *Sucker H.*, A.P.V. Informationsdienst 17, 52 (1971).

